**Diplomarbeit**

# Early Onset Sepsis bei Neugeborenen: Streptokokken B Infektionen im Vergleich zu E.coli und anderen Erregern


eingereicht von

**Bettina Renoldner**

Geb.Dat.: 08.09.1989


zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch**

Graz, am 1.April 2014 Bettina Renoldner

# Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 1.April 2014* *Bettina Renoldner*

# Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Menschen bedanken, die mich während meines Studiums und bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben:

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben. Danke für die finanzielle und moralische Unterstützung, für die Kraft und den Rückhalt, den ihr mir gegeben habt.

Vielen Dank an Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die Bereitstellung des Themas, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, die fachlichen Ratschläge, die motivierenden Worte und die unerschütterliche Geduld.

Danke auch an Dr. Nora Hofer für die Unterstützung bei der Statistik.

Außerdem möchte ich mich bei Katharina und Maria bedanken, die viel Zeit und Energie in die Korrektur meiner Arbeit investiert haben.

Meinen Freunden bin ich dankbar für eine fantastische Studienzeit: Gemeinsam haben wird Herausforderungen gemeistert, uns gegenseitig aufgebaut, motiviert und für einen tollen nicht-medizinischen Ausgleich gesorgt.

# Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Early Onset Sepsis (EOS) des Neugeborenen ist ein sehr ernst zu nehmendes Krankheitsbild, das mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Ziel dieser Studie war es, den Schweregrad der GBS Sepsis mit jenem der E.coli Sepsis und der Sepsis aufgrund anderer Erreger zu vergleichen.

**Methoden:** In dieser retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie wurden die Daten aller Neugeborenen, die im Zeitraum von 1993 bis 2011 an der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz hospitalisiert wurden und bei denen eine Kultur positive EOS innerhalb der ersten 72 Stunden diagnostiziert wurde, analysiert. Der Schweregrad der Infektion wurde an respiratorischen Parametern, Therapie, Morbiditäten, Komplikationen, Aufenthaltsdauer und Mortalität gemessen. Zusätzlich wurden Epidemiologie, Risikofaktoren, klinische Manifestation, Laborparameter und das GBS Screening erfasst.

**Ergebnisse:** Von 125 Neugeborenen hatten 100 (80%) eine GBS Sepsis, 11 (8,8%) eine E.coli Sepsis und 14 (11,2%) eine Sepsis aufgrund eines anderen Erregers.

Neugeborene mit einer gramnegativen Infektion hatten im Vergleich zu jenen mit einer grampositiven ein niedrigeres Gestationsalter (GA), ein niedrigeres Geburtsgewicht (GG), waren häufiger früh geboren, hatten einen niedrigeren Apgar Wert nach 5 und 10 Minuten, wiesen häufiger den Risikofaktor Amnioninfektionssyndrom (AIS) auf, benötigten häufiger Surfactant und hatten eine längere Gesamtbeatmungsdauer sowie Sauerstofftherapie. Sie hatten auch häufiger eine Hypothermie, ein Respiratorisches Distress Syndrom (RDS), eine Hirnblutung (I/PVH) und ihre Aufenthaltsdauer war signifikant länger.

Neugeborene mit einer E.coli Infektion hatten im Vergleich zu jenen mit einer GBS Infektion ein niedrigeres GA (Median 32 vs. 38 Wochen; p=0,005), ein niedrigeres GG (1836 vs. 3095 Gramm; p=0,031), einen niedrigeren Apgar Wert nach 5 (Median 8 vs. 9; p=0,025) und 10 Minuten (Median 8 vs.10; p=0,024) sowie häufiger die Risikofaktoren AIS (45,5 vs. 17,5%; p=0,041; OR 4,1; 95%KI 1,1-14,9) und mütterliches Fieber (18,2 vs. 2,1%; p=0,049, OR 10,9; 95%KI 1,4-86,8). Auch die Hypothermie (18,2 vs. 0%; p=0,009) war häufiger. Die

Gesamtbeatmungsdauer (Median 8 vs. 4 Tage; p=0,019), die Dauer der Sauerstofftherapie (Median 9 vs. 2 Tage; p=0,031) und ihre Aufenthaltsdauer (Median 22 vs.15 Tage; p=0,039) waren länger.

Neugeborene mit einer GBS Infektion hatten im Vergleich zu jenen mit einer Infektion mit einem anderen Erreger eine signifikant kürzere Dauer der Sauerstoffherapie, seltener Krampfanfälle, eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und eine I/PVH. Deren Mütter erhielten signifikant häufiger eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe (IAP).

Mütter von Neugeborenen mit einer E.coli Infektion erhielten signifikant häufiger eine IAP im Vergleich zu Müttern von Neugeborenen mit einer Infektion mit einem anderen Erreger.

Beim Vergleich von GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen hatten die Neugeborenen mit einer GBS Infektion ein signifikant höheres GA, ein höheres GG, einen höheren Apgar Wert nach 5 Minuten, seltener eine Hypothermie und eine I/PVH, eine kürzere Gesamtbeatmungsdauer sowie eine kürzere Sauerstofftherapie und Aufenthaltsdauer.

Über den Untersuchungszeitraum wurde ein signifikanter Rückgang von GBS Infektionen (p=0,014) und grampositiven Infektionen (p=0,006) beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Die meisten Unterschiede ergaben sich aufgrund des höheren Anteils an Frühgeborenen in der jeweiligen Vergleichsgruppe. Somit fanden sich keine erregerspezifischen Unterschiede im Schweregrad der neonatalen EOS.

**Schlagworte:** Early Onset Sepsis – Schweregrad der Infektion – GBS – E.coli – andere Erreger

# Abstract

**Background:** Early onset sepsis (EOS) of the newborn is a severe disease and associated with high morbidity and mortality. The aim of the study was to compare the severity of disease of GBS sepsis, E.coli sepsis and EOS caused by other pathogens.

**Methods:** In this retrospective, single-center cohort study we included all newborns, hospitalized at the Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pediatrics of the Medical University of Graz, between 1993 and 2011 with a culture proven EOS within the first 72 hours of life. The severity of disease was measured by respiratory parameters, therapy, morbidities, complications, length of hospitalization and mortality. Additionally epidemiology, risk factors, clinical manifesation, laboratory parameters and GBS screening were recorded.

**Results:** 125 newborns developed EOS, 100 (80%) newborns had a GBS sepsis, 11 (8,8%) an E.coli sepsis and 14 (11,2%) an EOS caused by other pathogens. In comparison to newborns with a gram-positve infection, newborns with a gram-negative infection had a lower gestational age (GA), a lower birth weight (BW) and were more often preterm. Apgar scores at 5 and 10 minutes were lower. The risk factor chorioamnionitis occurred more frequently. They needed surfactant more often. The duration of ventilation and the duration of therapy with supplemental oxygen were longer. They developed hypothermia, respiratory distress syndrome and cerebral haemorrhage (I/PVH) more frequently and the length of hospitalization was longer.

In comparison to newborns with GBS sepsis, newborns with an E.coli sepsis had a lower GA (median 32 vs.38 weeks; p=0.005) and a lower BW (median 1836 vs. 3095 grams; p=0.031). Apgar scores at 5 (median 8 vs. 9; p=0.025) and 10 minutes (median 8 vs. 10; p=0.024) were lower. The risk factors chorioamnionitis (45.5 vs. 17.5%, p=0.041, OR 4.1, CI95% 1.1-14.9) and maternal fever (18.2 vs. 2.1%, p=0.049, OR 10.9, CI95% 1.4-86.8) occurred more frequently. They suffered from hypothermia (18.2 vs. 0%, p=0.009) more often. The duration of ventilation (median 8 vs. 4 days; p=0.019), the duration of therapy with supplemental oxygen (median 9 vs. 2 days; p=0.031) and the length of hospitalization (median 22 vs. 15 days; p=0.039) were longer.

In comparison to newborns with sepsis caused by other pathogens, newborns with GBS sepsis had a shorter duration of therapy with supplemental oxygen and they developed seizures, periventricular leukomalacia (PVL) and I/PVH more rarely. Their mothers received intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) more often. Mothers of newborns with an E.coli sepsis received IAP more often than mothers of newborns who suffered from sepsis caused by other pathogens.

In comparison to newborns with a non-GBS sepsis, newborns with a GBS sepsis had a higher GA and a higher BW. The Apgar score at 5 minutes was higher. They developed hypothermia and I/PVH less frequently. The duration of ventilation, the duration of therapy with supplemental oxygen and the length of hospitalization were shorter.

There was a significant decrease of GBS sepsis and sepsis caused by gram-positive pathogens during the study period ($p=0.014$ and 0.006, respectively).

**Conclusion**: Main differences between the groups were due to higher rates of preterm birth in the respective comparison group. Thus there were no pathogen-specific differences in the severity of disease.

**Keywords:** early onset sepsis – severity of disease – GBS – E.coli – other pathogens

# Inhaltsverzeichnis


EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG ..... i

DANKSAGUNGEN ..... ii

ZUSAMMENFASSUNG ..... iii

ABSTRACT ..... v

INHALTSVERZEICHNIS ..... vii

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN ..... vii

ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... xii

TABELLENVERZEICHNIS ..... xiii

DEFINITION WICHTIGER GRUNDBEGRIFFE ..... xv

1 EINLEITUNG ..... 1

**1.1 Sepsis des Neugeborenen ..... 1**

**1.2 Early Onset Sepsis ..... 1**

1.2.1 Epidemiologie ..... 1

1.2.2 Pathogenese ..... 2

1.2.3 Risikofaktoren ..... 3

1.2.4 Klinische Manifestation ..... 6

1.2.5 Erregerspektrum ..... 11

1.2.6 Diagnostik ..... 15

1.2.7 Therapie ..... 22

1.2.8 Prognose ..... 24

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG ..... 26

3 MATERIAL UND METHODEN ..... 27

**3.1 Studiendesign ..... 27**

**3.2 Definition der Parameter ..... 28**

3.2.1 Early Onset Sepsis ..... 28

3.2.2 Weitere Parameter ..... 29

**3.3 Statistische Auswertung ..... 30**

4 ERGEBNISSE ..... 32

**4.1 Studienpopulation ..... 32**

**4.2 Keimspektrum ..... 33**
**4.3 Gestationsalter und Geburtsgewicht ..... 34**
4.3.1 Vergleich des Gestationsalters und Geburtsgewichtes der Neugeborenen in den verschiedenenen Gruppen ..... 36
**4.4 Apgar ..... 37**
4.4.1 Vergleich der Apgar Werte in den verschiedenen Gruppen ..... 37
**4.5 Risikofaktoren ..... 37**
4.5.1 Vergleich der Risikofaktoren in den verschiedenen Gruppen ..... 39
**4.6 Klinische Manifestation ..... 41**
4.6.1 Vergleich der klinischen Manifestation in den verschiedenen Gruppen ..... 42
**4.7 Therapie ..... 43**
4.7.1 Vergleich der Therapie in den verschiedenen Gruppen ..... 47
**4.8 Laborparameter ..... 48**
4.8.1 Vergleich der Laborparameter in den verschiedenen Gruppen ..... 52
**4.9 Morbiditäten und Komplikationen ..... 52**
4.9.1 Vergleich der Morbiditäten & Komplikationen in den verschiedenen Gruppen ..... 56
**4.10 Mortalität im Zusammenhang mit der EOS ..... 56**
4.10.1 Vergleich der Mortalität in den verschiedenen Gruppen ..... 57
**4.11 Aufenthaltsdauer ..... 58**
4.11.1 Vergleich der Aufenthaltsdauer in den verschiedenen Gruppen ..... 59
**4.12 Häufigkeit der Infektionen nach Geburtsjahr ..... 59**
**4.13 Zusammenfassung der Ergebnisse im Gruppenvergleich ..... 60**
4.13.1 Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern ..... 60
4.13.2 GBS Infektionen vs. E. coli Infektionen ..... 61
4.13.3 GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern ..... 61
4.13.4 E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern ..... 62
4.13.5 GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen ..... 62
**5 DISKUSSION ..... 63**
**5.1 Vergleich der Häufigkeiten mit der Literatur ..... 63**
5.1.1 Keimspektrum ..... 63
5.1.2 Risikofaktoren ..... 65

5.1.3 Klinische Manifestation ..... 65
5.1.4 Therapie ..... 66
5.1.5 Komplikationen und Morbiditäten ..... 67
5.1.6 Labor ..... 67
5.1.7 Mortalität ..... 68
5.1.8 GBS Screening ..... 68
**5.2 Unterschiede zwischen den Gruppen im Vergleich zur Literatur ..... 70**
5.2.1 Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern ..... 70
5.2.2 GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen ..... 71
5.2.3 GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern ..... 72
5.2.4 E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern ..... 73
5.2.5 GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen ..... 73
**5.3 Limitationen ..... 74**
**5.4 Zusammenfassung ..... 75**
**6 ANHANG ..... 76**
**6.1 Poster ..... 76**
**6.2 Statistische Auswertung ..... 77**
6.2.1 Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern ..... 77
6.2.2 GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen ..... 81
6.2.3 E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern ..... 84
6.2.4 GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen ..... 87
**7 LITERATURVERZEICHNIS ..... 90**

# Glossar und Abkürzungen

| | |
|---|---|
| AIS | Amnioninfektionssyndrom, Synonym: Chorioamnionitis |
| Apgar | appearance, pulse, grimace, activity, respiration |
| BW | birth weight |
| bzw. | beziehungsweise |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CONS | Koagluase-negative Staphylokokken |
| CPAP | continuous positive airway pressure |
| CRP | C-reaktives Protein |
| °C | Grad Celsius |
| DIC | disseminated intravascular coagulation |
| EOS | Early Onset Sepsis |
| EOM | Early Onset Meningitis |
| FG | Frühgeborene |
| g | Gramm |
| GA | Gestationsalter |
| GBS | Gruppe B Streptokokken |
| GG | Geburtsgewicht |
| h | Stunden |
| HFO | Hochfrequenzoszillation |
| HIE | hypoxisch-ischämische Enzephalopathie |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IT-Ratio | Immature to total neutrophil-ratio |
| IAP | Intrapartale Antibiotikaprophylaxe |
| IL | Interleukine |
| IFN | Interferon |
| I/PVH | intra-/periventrikuläre Hämorrhagie |
| (I)RDS | (idiopathic) respiratory distress syndrome, Idiopathisches Respiratorisches Distress Syndrom |
| KI (CI) | Konfidenzintervall (confidence interval) |
| LBW | low birth weight |
| LOS | Late Onset Sepsis |

| | |
|---|---|
| LT | Lebenstag |
| mind. | Mindestens |
| mL | Milliliter |
| MOV | Multiorganversagen |
| n | Anzahl |
| NAAT | nuclein acid amplification test |
| NINS | Niereninsuffizienz |
| NO | Stickoxid |
| non-GBS | alle anderen Erreger (E.coli plus andere Erreger) |
| OR | Odds Ratio |
| PCR | polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion |
| PPHN | primärer pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen |
| PROM | premature rupture of membranes, vorzeitiger Blasensprung |
| PPROM | preterm premature rupture of membranes, vorzeitiger Blasensprung bei Frühgeborenen |
| PVL | periventrikuläre Leukomalazie |
| RG | Reifgeborene |
| s | Sekunden |
| SGA | small for gestational age |
| SIRS | systemic inflammatory response syndrome |
| SS | Schwangerschaft |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| T | Tage |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| UK | United Kingdom |
| VLBW | very low birth weight |
| vs. | versus |
| W | Wochen |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Infektionswege (16) ..... 2
Abbildung 2: Keimspektrum der Studienpopulation ..... 33
Abbildung 3: Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger bei Früh- und Reifgeborenen ..... 34
Abbildung 4: Häufigkeit der verschiedenen Erreger in den letzten Jahren ..... 59

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Apgar Score (1) ..... xv
Tabelle 2: perinatale Daten der Studienpopulation ..... 32
Tabelle 3: Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger nach Gestationsalter der Neugeborenen ..... 34
Tabelle 4: Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger nach Geburtsgewicht der Neugeborenen ..... 35
Tabelle 5: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum des Geburtsgewichtes und Gestationsalters der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 36
Tabelle 6: Häufigkeit mütterlicher Risikofaktoren aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 38
Tabelle 7: Odds Ratio (95% KI) und p-Werte: mütterliche Risikofaktoren im Vergleich der Keimgruppen ..... 40
Tabelle 8: klinische Manifestation der Kinder aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 42
Tabelle 9: Therapie der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 44
Tabelle 10: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Gesamtbeatmungsdauer und der initiale Beatmung (33-36 Wochen) aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 45
Tabelle 11: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Tage mit Sauerstoff und der Sauerstoffmenge (max%) aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 46
Tabelle 12: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der CRP- Werte der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 49
Tabelle 13: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Leukozytenzahl der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 50

Tabelle 14: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der IT-Ratio der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 51
Tabelle 15: Respiratorische Morbiditäten der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 53
Tabelle 16: Neurologische Komplikationen der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 54
Tabelle 17: Multiorganbeteiligung der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachendnen Erregern ..... 55
Tabelle 18: Mortalität im Zusammenhang mit der EOS aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 57
Tabelle 19: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Aufenthaltsdauer der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern ..... 58

# Definition wichtiger Grundbegriffe

**Gestationsalter (GA)**

Dauer der Schwangerschaft in Wochen, gerechnet wird ab dem 1.Tag der letzten Menstruation

| | |
|---|---|
| Reifes Neugeborenes (term) | GA 37 bis 42 Wochen |
| Übertragenes Neugeborenes (postterm) | GA > 42 Wochen |
| Frühgeburt (preterm) | GA <37 Wochen |
| - Moderate to late preterm | GA 32 bis <37 Wochen |
| - very preterm | GA 28 bis <32 Wochen |
| - extremely preterm | GA <28 Wochen (1,2) |

**Small for gestational age (SGA)**

Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht <10.Perzentile (1)

**Birth weight (BW)**

| | |
|---|---|
| low birth weight (LBW) | 1500-2500 g |
| very low birth weight (VLBW) | <1500 g |
| extremely low birth weight (ELBW) | <1000 g (1) |

**Tabelle 1: Apgar Score (1)**

| Punktezahl | 0 | 1 | 2 |
|---|---|---|---|
| Hautkolorit | blau oder weiß | Stamm rosig, Extremitäten blau | rosig |
| Herzfrequenz | keine | <100/min | >100/min |
| Reflexe | keine | Grimassieren, Verziehen des Gesichtes | Husten, Niesen, Würgen, Schreien |
| Muskeltonus | schlaff | mittel, träge Flexionsbewegungen | gut, normale Spontanatmung |
| Atmung | keine | Schnappatmung oder unregelmäßige, langsame Atmung, Einziehungen, Tachydyspnoe | regelmäßig, kräftig schreiend |

**Apgar Score**

Der Apgar Score dient der Beurteilung des Neugeborenen direkt nach der Geburt. Beurteilt werden Hautkolorit, Herzfrequenz, Muskeltonus, Reflexe und die Atmung. Der Score wird nach 1 Minute, nach 5 und nach 10 Minuten erhoben (1).

# 1 Einleitung

## *1.1 Sepsis des Neugeborenen*

Die Sepsis des Neugeborenen ist eine fulminante bakterielle Infektion, die innerhalb der ersten 30 Lebenstage auftritt und mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht (3). Je nach Zeitpunkt der Infektion unterscheidet man eine Early Onset Sepsis (EOS) und eine Late Onset Sepsis (LOS). Die Grenze der EOS wird je nach Autor zwischen dem vollendeten zweiten Lebenstag (4,5) und dem vollendeten siebenten Lebenstag (6) gesetzt. Die LOS tritt, je nach Literatur, frühestens nach 48 h auf (3,4). Die Unterscheidung zwischen Early- und Late Onset Sepsis ist deswegen wichtig, da sie sich in Keimspektrum und Pathomechanismus unterscheiden. Bei der EOS spielen meist geburtshilfliche Risikofaktoren und die Keimbesiedelung des mütterlichen Urogenitaltraktes eine Rolle. Die LOS hingegen wird häufig nosokomial verursacht, das heißt, dass die Keime vor allem aus der Krankenhausumgebung stammen und eine Infektion durch intensivmedizinische Maßnahmen (Beatmung, zentraler Katheter,…) oder durch mangelnde Stationshygiene begünstigt wird (7,8).

## *1.2 Early Onset Sepsis*

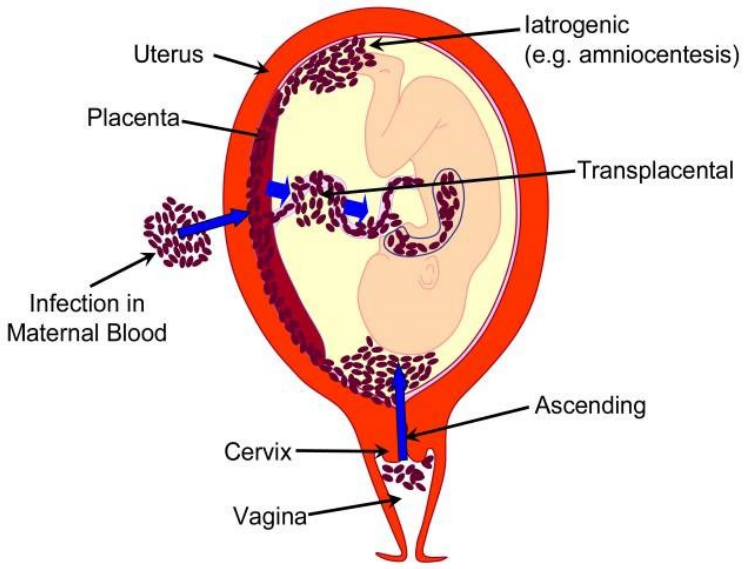
### 1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Early Onset Sepsis variiert je nach Literatur zwischen 0,62 (9) und 20,7 (10) auf 1000 Lebendgeburten. Studien aus den Vereinigten Staaten berichten von einer Inzidenz zwischen 0,76 (11) und 3,5 (12) auf 1000 Lebendgeburten, in England liegt sie bei 0,9 (5) und in Deutschland bei 1,71 (13). Eine asiatische Studie, die Daten in China, Malaysia, Hong Kong und Thailand erhob, bezifferte die Inzidenz auf 0,62 (9) auf 1000 Lebendgeborene, in Indien wird die Inzidenz mit 20,7 (10) auf 1000 Lebendgeburten angegeben.

### 1.2.2 Pathogenese

Die Plazenta und die Membranen schützen das ungeborene Kind vor fetalen Infektionen und ermöglichen ein Heranwachsen des Fetus in einer sterilen Umgebung. Auf verschiedenen Wegen kann es zu einer Infektion des ungeborenen Kindes kommen. Aufsteigende Keime aus dem mütterlichen Genitaltrakt, die durch mikroskopisch kleine Defekte in den Membranen oder durch einen vorzeitigen Blasensprung in die Fruchthöhle gelangen, können zu einer Amnionitis, einer Funisitis, einer kongenitalen Pneumonie oder einer Sepsis führen (14,15). Durch Inhalation und Ingestion ist eine Kontamination des Respirations- und Gastrointestinaltraktes möglich, über Schleimhäute und defekte Haut können die Keime in die Blutbahn gelangen. Auch während des Geburtsvorganges kann das Neugeborene in Kontakt mit Organismen der zervikalen, vaginalen oder fäkalen Flora der Mutter kommen, welche durch Aspiration oder oberflächlichen Kontakt zu einer fetalen Infektion führen. Iatrogen kann es durch therapeutische und diagnostische Interventionen, wie zum Beispiel durch eine Amniozentese oder einer zervikalen Zerklage zur Verschleppung von Haut- oder Vaginalkeimen in die sterile Fruchthöhle kommen. Eine deszendierende (hämatogene bzw. transplazentare) Infektion bei Bakteriämie der Mutter ist möglich, aber selten, da die Plazenta eine effektive Barriere darstellt (7,14). Die verschiedenen Infektionswege sind in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Infektionswege (16)**



### 1.2.3 Risikofaktoren

#### 1.2.3.1 Mütterliche Risikofaktoren

Zu den maternalen Risikofaktoren zählen eine Chorioamnionitis, ein vorzeitiger Blasensprung, eine Kolonisation der mütterlichen Vaginalflora mit Streptokokken der Gruppe B (GBS), GBS Bakteriurie während der Schwangerschaft, Fieber der Mutter während der Geburt und ein vorangegangenes Kind mit einer GBS Infektion (12,17-21). Manche Studien nannten vermehrte vaginale Untersuchungen (19,20) und intrauterines fetales Monitoring (22) als Risikofaktoren.

Bei der Chorioamnionitis handelt es sich um eine Infektion von Plazenta, Chorion und Amnion. Sie ist gekennzeichnet durch fetale und/oder mütterliche Tachykardie, intrapartales Fieber der Mutter, mütterliche Leukozytose, fötide riechendes Fruchtwasser und schmerzhaften Uterus (23,24). Nicht bei jeder Chorioamnionitis kommt es zur Infektion des Neugeborenen: Frühgeborene haben eine höhere Komplikationsrate, sie entwickeln laut einer Studie von Morales et al. (25) zu 28% eine neonatale Sepsis, Reifgeborene hingegen nur in 6% (16). Laut Escobar et al. (17,26) ist bei intrapartalem Fieber der Mutter das Risiko einer fetalen Infektion umso größer, je höher das Fieber ist.

Die GBS Kolonisation bei schwangeren Frauen liegt bei 17,9–27,6% (13,27-31). Daten eines Reviews von Benitz et al. (32) bezifferten den Zusammenhang einer intrapartalen Kolonisation der Vagina und der EOS aufgrund von GBS mit einer Odds Ratio von >200 und demonstrierten damit, dass es sich um einen relevanten Risikofaktor für eine EOS handelt. Außerdem führt die GBS Kolonisation zu einer erhöhten Inzidenz von Frühgeburten und vorzeitigen Blasensprüngen, welche wiederum Risikofaktoren für eine neonatale Sepsis darstellen (12,32,33). Vom CDC (Centers for Disease Control and Prevention) wird ein universales Screening auf eine GBS Kolonisation in der 35.-37. SSW und bei positivem Nachweis die Verabreichung einer intrapartalen Antibiotikaprophylaxe empfohlen (34). Nähere Ausführungen dazu finden sich unter Kapitel 1.2.5.1 „grampositive Erreger: Streptokokken der Gruppe B“.

Beim vorzeitigen Blasensprung unterscheidet man die englischen Begriffe PROM (premature rupture of membranes), der den Blasensprung vor Beginn der Geburt

bezeichnet und PPROM (preterm premature rupture of membranes), der für den vorzeitigen Blasensprung bei Frühgeborenen steht (35). Zu den Risikofaktoren für einen vorzeitigen Blasensprung zählen Rauchen, vaginale Blutungen und eine frühere Frühgeburt (36,37). Die Inzidenz eines PROM liegt zwischen 2 und 18% aller Schwangerschaften (38). Bei einem PPROM kommt es in 2 bis 20% zu einer neonatalen Sepsis (39).

GBS Bakteriurie bei schwangeren Frauen ist ein Marker für eine schwere Kolonisation des Genitaltraktes mit GBS und wird mit einem erhöhten Risiko für eine EOS assoziiert (34,40-45). Bei ca. 2,8-10,7% der schwangeren Frauen befinden sich GBS im Urin (40,41,46). GBS Bakteriurie stellt eine Indikation für eine intrapartale Antibiotikapropyhlaxe dar (34).

#### 1.2.3.2 Kindliche Risikofaktoren

Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht, Apgar Wert nach 5 min unter 6, männliches Geschlecht und schwarze Rasse stellen ein Risiko dar (11,19,47-49). Die Inzidenz der EOS liegt bei Frühgeborenen mit einem sehr geringen Geburtsgewicht (<1500 g) zwischen 15-19 auf 1000 Lebendgeburten (50). Kinder, die zwischen der 34. und 36. Woche geboren wurden, haben bereits eine zwei bis dreifach höhere Inzidenz einer EOS als Reifgeborene zwischen der 37. und 40. Woche (17,49).

Bei Frühgeborenen spielt das unreife Immunsystem mit einer reduzierten angeborenen und adaptiven Immunabwehr eine wichtige Rolle (51-53).

**Angeborenes Immunsystem**

Zum angeborenen Immunsystem zählen Granulozyten, Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen, das Komplementsystem, Akut-Phase-Proteine, Zytokine, Haut und Schleimhäute. Die Identifikation von Erregern erfolgt über Mustererkennungsrezeptoren (54). Der Fetus erhält Immunglobulin G (IgG) via Plazenta von der Mutter, in größeren Mengen aber erst ab der 32. SSW (15,53,55). Der Transfer über die Plazenta steigt mit dem Gestationsalter, daher ist bei Frühgeborenen die Menge an mütterlichem IgG reduziert (53,55,56). Niedrige IgG Spiegel führen zu einem Defizit in der Opsonierung (Markierung von

Pathogenen durch Antikörper) und dies zu Einschränkungen in der Phagozytose (53,57).

Das Komplementsystem des Frühgeborenen weist sowohl beim klassischen als auch beim alternativen Aktivierungsweg Defizite auf, was in einer verminderten Komplement-mediierten Opsonierung resultiert (15,58).

Frühgeborene haben aufgrund eines Mangels von G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) und GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) einen geringeren Pool an Neutrophilen und Monozyten (53,59,60). Zudem haben neutrophile Granulozyten von Frühgeborenen wegen einer reduzierten Expression von Adhäsionsmolekülen Schwierigkeiten bei der Migration zum Infektionsort (53,61). Monozyten von Frühgeborenen haben eine reduzierte Zytokinproduktion, aber eine ähnliche Effizienz bei der Phagozytose und beim intrazellulären Abtöten von Pathogenen wie Reifgeborene (53,62). Procianoy et al. (63) stellten eine direkte Assoziation zwischen Neutropenie und EOS bei Frühgeborenen und VLBW Kindern fest.

Die verminderte Expression des MHC II (major histocompatibility complex) auf Leukozyten von Frühgeborenen führt zu einer Einschränkung der Antigenpräsentation und Aktivierung von T-Zellen (53,64).

Haut und Schleimhäute bieten Schutz vor einer mikrobiellen Invasion (65). Bei Frühgeborenen ist die Haut noch dünn und unreif. Das Stratum corneum ist bei Frühgeborenen noch nicht vollständig entwickelt und braucht zumindest ein bis zwei Wochen nach der Geburt um volle Funktionalität zu erlangen (65-67). Diese unreife Haut reagiert auch sensibler auf Traumen die vor, während oder nach der Geburt auf das Neugeborene einwirken und die Hautintegrität stören (14,66).

**Adaptive Immunabwehr**

Wesentliche Bestandteile des adaptiven Immunsystems stellen B- und T-Lymphozyten für den Erwerb eines immunologischen Gedächtnisses dar. Die Reifung des adaptiven Immunsystems erfolgt größtenteils nach der Geburt. Deshalb haben alle Neugeborenen Defizite in der T-Zell-Aktivierung, der Immunglobulin Produktion durch B-Zellen, der Zytokinproduktion und der Interaktion zwischen B- und T-Zellen (53). Frühgeborene haben eine geringere Anzahl an zirkulierenden Lymphozyten (59). Sowohl Frühgeborene als auch Reifgeborene haben eine defiziente T-Zell-Funktion aufgrund einer größeren

Proportion an naiven T- Zellen und einer geringeren Anzahl an T-Gedächtniszellen in der Zirkulation (53,68). Die erhöhte Rate an naiven T-Zellen ergibt sich aus einer ineffizienten Antigenaufnahme und Antigenpräsentation durch dendritische Zellen, die durch eine reduzierte MHC II Expression auf antigenpräsentierenden Zellen mitbewirkt wird (52,53). Die geringere Produktion an Zytokinen schränkt die T-Zell-Aktivierung ein und somit die Fähigkeit Bakterien zu töten (53).

### 1.2.4 Klinische Manifestation

Die frühen Symptome einer Sepsis sind oft unspezifisch und subtil. Ein erster wichtiger Hinweis ist oft das „schlechte Aussehen“ des Neugeborenen, verminderte Aktivität oder Trinkschwäche (7,8).
Obwohl eine normale physikalische Untersuchung evident dafür ist, dass kein septischer Zustand vorliegt (26,69,70), kann gelegentlich auch eine Bakteriämie bei asymptomatischen Neugeborenen vorkommen (71-73).
Fetale Tachykardie kurz vor der Geburt und ein niedriger Apgar Score nach 5 min (<7) sind mit einer neonatalen Infektion assoziiert (47,74). Bei einem niedrigen Apgar Score muss man aber bedenken, dass dieser häufiger im Zusammenhang mit einem niedrigen Gestationsalter und Geburtsgewicht auftritt (75).

**Respiratorische Symptome**

Zu den respiratorischen Symptomen zählen Apnoen, Tachypnoe, Nasenflügeln, Zyanose, interkostale Einziehungen und Rasselgeräusche (8). Die Prominenz von respiratorischen Symptomen bei der EOS führt häufig zur Verwirrung, da es im Anfangsstadium der Sepsis bei Frühgeborenen, die primär an einem Surfactantmangel leiden, oft sehr schwer ist, sie von einem Respiratorischen Distress Syndrom (RDS) zu unterscheiden (15,76,77). Apnoen kommen aufgrund der Unreife von ventilatorischen Kontrollmechanismen häufig bei Frühgeborenen vor, sind aber auch eines der spezifischsten Zeichen der Sepsis (8,78).

**Kardiozirkulatorische Symptome**

Tachykardie, Bradykardie, Arrhythmien, arterielle Hypotension und schlechte periphere Durchblutung sind spezifische und sensitive Zeichen einer Sepsis, wenn ein kongenitaler Herzfehler ausgeschlossen werden kann (8,79). Die Mikrozirkulationsstörung, die im Rahmen der Bakteriämie entstehen kann, äußert sich in einer Verlängerung der Rekapillarisierungszeit (>2 Sekunden) und möglicherweise in einer Veränderung des Hautkolorits (7,80). Eine schwere Kreislaufhypotension konnte bei einer Studie von Griffin et al. (79) bei 3% der Kinder mit einer Sepsis festgestellt werden.

**Gastrointestinale Symptome**

Änderung im Verhalten bei der Nahrungsaufnahme oder Lethargie beim Füttern können erste Anzeichen einer Infektion sein. Des Weiteren können Erbrechen oder Regurgitation, Diarrhö und abdominelle Distension hinweisend auf eine Sepsis sein (8).

**Metabolische Symptome**

Hypo- und Hyperglykämie, metabolische Azidose und Ikterus können in Zusammenhang mit einer Sepsis auftreten. Aufgrund des septischen Zustandes hat das Kind einen erhöhten Glukosebedarf, es kann aber auch als Folge der verminderten Energiezufuhr unterernährt sein (81).

**Neurologische Symptome**

Lethargie, zerebrale Krampfanfälle, Hyperexzitabilität, Tremor, Hypotonie und Apathie können bei einem septischen Zustandsbild auftreten (7,8). Meningitis im Rahmen einer EOS ist häufig gekennzeichnet durch nicht neurologische Zeichen wie Temperaturinstabilität, RDS, Erbrechen oder Trinkschwäche (81,82). Als neurologische Symptome dominieren Lethargie und Irritabilität (83). Offensichtliche Symptome einer Meningitis kommen bei ca. 30% der Patienten mit EOS vor (81,83). Eine vorgewölbte Fontanelle, Krämpfe, Nackensteifigkeit, Tremor, opisthotone Haltung, Bewusstseinsveränderungen, Hemiparesen und Hirnnervenausfälle sind typische neurologische Zeichen. Kardinalsymptome wie Nackensteifigkeit, Kernig und Brudzinski Zeichen kommen meist erst bei älteren Kindern vor (82).

**Hypo- und Hyperthermie**

Die Temperatur eines septischen Kindes kann erhöht, normal oder erniedrigt sein (84-87). Von Fieber spricht man ab 38°C oder 38,5°C bei rektaler Messung, von Hypothermie unter 36°C (8,88).

Laut einer Studie von Weisman et al. (87) reagieren Reifgeborene eher mit Fieber auf eine bakterielle Infektion, Frühgeborene hingegen eher mit einer Hypothermie. Voora et al. (86) berichteten, dass 1% der Reifgeborenen in ihrer Studienpopulation Fieber hatten, 10% von diesen hatten eine Sepsis. Eine durchgeführte Studie von Hofer et al. (89) kam zu dem Ergebnis, dass jedes siebente Neugeborene, das hospitalisiert wurde, entweder Fieber, eine Hypothermie oder eine Temperaturinstabilität in den ersten drei Lebenstagen entwickelte. Zwei Drittel dieser Kinder hatten entweder eine Kultur positive oder eine klinische Sepsis (89).

Jedoch können auch Dehydratation, Gewichtsverlust, Stillen, hohes Geburtsgewicht, große Hämatome und ein Kaiserschnitt zu Fieber führen (8,90).

**Haut**

Kommt es zur Veränderung des Hautkolorits (zum Beispiel Blässe oder eine graue Marmorierung), ist das ein Hinweis auf eine Mikrozirkulationsstörung, die im Rahmen einer Bakteriämie auftreten kann (7). Petechien, Purpura, Abszesse, Erythema multiforme, Zellulitis, Sclerema neonatorum und Ecthyma sind auch mögliche Manifestationen (8).

**Septischer Schock**

Kommt es bei der Sepsis zusätzlich zu einer Kreislaufhypotension und Organdysfunktion, spricht man von einem septischen Schock (91,92). Der septische Schock zählt zu den distributiven Schockformen, da es zu einer Fehlverteilung des zirkulierenden Blutvolumens kommt (93). Die Inzidenz eines septischen Schockes liegt bei gramnegativen Keimen zwischen 30 und 80%, bei grampositiven zwischen 6 und 24% (92).

Toxine von Bakterien, seltener von Pilzen und Viren, können anfänglich das Herzzeitvolumen (HZV) steigern, das Herz wird tachykard und der totale periphere Widerstand vermindert sich (hyperdynamer Zustand) (94,95). Durch die Ausschüttung verschiedener Mediatoren kann es zu einer erhöhten

Kapillarpermeabilität und zu Flüssigkeitsverlust ins Interstitium kommen, folglich zu Hypovolämie und zum Übergang in einen hypodynamen Zustand (95,96). Auch die Gerinnung wird aktiviert, die zu einer DIC (disseminated intravascular coagulation) führen kann (95). Als Kompensationsmechanismus kommt es zur Vasokonstriktion und somit zur Zentralisation. Bleibt der systolische Blutdruck länger erniedrigt, kann es durch Minderversorgung zu Hypoxie in den Organen kommen, die im schlimmsten Fall im Multiorganversagen endet (94).

#### 1.2.4.1 Differentialdiagnosen

Da die Symptome sehr unspezifisch sind, muss man auch an mögliche nichtinfektiöse Erkrankungen denken (70):

**Respiratorische Symptome**

Respiratorisches Distress Syndrom (RDS), transiente Tachypnoe des Neugeborenen, Aspirationspneumonie (einschließlich Mekoniumaspiration), Atelektasen, Pneumothorax, Pneumomediastinum, ZNS Erkrankungen (Hypoxie, Blutung), Arrhythmien, Hypothermie, angeborener Herzfehler, angeborene Fehlbildungen (tracheoösophageale Fistel, Choanalatresie, Diaphragma Hernie, hypoplastische Lungen), Hypoglykämie, Drogenentzugssyndrom des Neugeborenen (8)

**Hypo- und Hyperthermie**

veränderte Umgebungstemperatur, Dehydratation, Beeinträchtigung von thermoregulatorischen Mechanismen im ZNS (Anoxie, Blutung, Kernikterus), kongenitale Nebennierenhyperplasie, Drogenentzugssyndrom des Neugeborenen, Hypo- und Hyperthyreoidismus, Impfreaktion (8)

**Ikterus**

Blutgruppeninkompatibilität, Hämolyse (Blutgruppeninkompatibilität, G6PD Defekt), Stillikterus, Resorption von Hämorrhagien, gastrointestinale Obstruktion (Pylorusstenose), Hypothyreoidismus, angeborene Stoffwechselstörungen (Galaktosämie, Lipidstoffwechselstörungen, Glykogenspeichererkrankung Typ IV,

Tyrosinämie, peroxisomale Erkrankungen, gestörte Gallensäureproduktion), extrahepatische oder intrahepatische Gallengangsstenose, hereditäre Erkrankungen (zystische Fibrose, α1-Antitrypsin-Mangel, Gallenausscheidungsdefekt [Dubin-Johnson Syndrom, Rotor Syndrom, Byler Erkrankung, Aagenaes Syndrom]), prolongierte parenterale Hyperalimentation (8)

**Gastrointestinale Symptome**

Intestinale Obstruktion (extrinsisch oder intraluminal), Überfütterung, Aerophagie, nekrotisierende Enterokolitis, Magenperforation, gastrointestinal vermittelte Allergien, Hypokaliämie, Hypo-oder Hyperkalzämie, Hypoglykämie, angeborene Stoffwechselstörungen (Galaktosämie, organische Azidämie, Harnstoffzyklusstörungen), Ileus (sekundär zur Pneumonie), angeborene Nebennierenhyperplasie, Drogenentzugssyndrom des Neugeborenen (8)

**Krampfanfälle**

Hypoxie, intrakranielle Blutung oder Kernikterus, angeborene ZNS Malformation, Hypoglykämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypo- und Hypernatriämie angeborene Stoffwechselerkrankungen (Defekte des Harnstoffzyklus, organische Azidämie, Galaktosämie, Glykogenspeichererkrankung, peroxismale Erkrankungen), Pyridoxinmangel, Drogenentzugssyndrom des Neugeborenen (8)

**Lethargie**

ZNS Erkrankungen (Hämorrhagie, Hypoxie, subdurale Effusion), angeborener Herzfehler, Hypoglykämie, Hyperkalzämie, Drogenentzugssyndrom des Neugeborenen, familiäre Dysautonomie (8)

**Petechien und Purpura**

Geburtstrauma, Blutgruppeninkompatibilität, isoimmune neonatale Thrombozytopenie, idiopathische thrombozytopenische Purpura der Mutter, Lupus erythematodes der Mutter, Medikamenteneinnahme der Mutter, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Mangel an Gerinnungsfaktoren, kongenitale Leukämie, kutane Histiozytose, Kindesmissbrauch, Riesenhämangiom (Kasabach-Merritt Syndrom) (8)

### 1.2.5 Erregerspektrum

Die Erreger (GBS, E.coli, Klebsiella, Listeria monozytogenes, Enterokokken, Staphylococcus aureus und Haemophilus influenzae) stammen meist aus dem mütterlichen Urogenitaltrakt (7,15).

Vor den 70iger Jahren dominierten Staphylokokken und gramnegative Keime. In den 1970iger Jahren entwickelte sich GBS zum dominierenden Erreger der EOS (14,97). Seit der Empfehlung zur intrapartalen Antibiotikaprophylaxe zur Prävention der GBS Infektion für Frauen mit Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.2.5.1 „grampositive Erreger: Streptokokken der Gruppe B"), sank die GBS Rate grundlegend (34,98). Parallel dazu wird aber ein Anstieg von E.coli Infektionen beobachtet, die Gesamtinzidenz der neonatalen Sepsis hat sich dabei aber nicht geändert (8,14,34,50,99). Derzeit sind in Industrieländern GBS und E.coli die häufigsten Erreger, bei Reifgeborenen vor allem GBS und bei Frühgeborenen E.coli (11,12,100,101). In Entwicklungsländern scheint es eine große Vielfalt an Bakterien, die eine EOS hervorrufen, zu geben (102): Klebsiella, E.coli, GBS, Staphylococcus aureus, Koagulase-negative Staphylokokken (CONS) gelten als häufige Erreger (102-105). Man muss aber bedenken, dass unterschiedliche Definitionen der EOS, verschiedene Einschlusskriterien, geringe Patientenzahl, Unmöglichkeit der Kultivierung von bestimmten Keimen und kurze Beobachtungszeiträume die Statistik beeinflussen (102).

#### 1.2.5.1 Grampositive Erreger

**Streptokokken der Gruppe B (GBS)**

Streptokokken der Gruppe B oder Streptococcus agalactiae, sind ß-hämolysierend und grampositiv. Anhand ihrer kapsulären Polysaccharide kann man verschiedene Serotypen unterscheiden: Ia, Ib, Ic, II, III, IV, V, VI, VII und VIII (8,106). Im Zusammenhang mit einer EOS spielt der Serotyp III eine wichtige Rolle (13,107). GBS findet man vor allem im unteren Gastrointestinaltrakt und Genitaltrakt von Männern und Frauen sowie im unteren Gastrointestinaltrakt und oberen Respirationstrakt von Neugeborenen (8,106). Eine Studie aus dem Jahr 1998 von Stoll et al. (108) untersuchte die GBS Kolonisation der Frauen in unterschiedlichen

Regionen der Welt und kam zu folgendem Ergebnis: Die höchste Prävalenz war in Mittel/Ost/Nord Afrika mit 22% zu finden, die niedrigste in Indien/Pakistan mit 12 %. In Asien/Pazifik und Sub Sahara Afrika lag sie bei 19% und in Amerika bei 14%. Die Gesamtprävalenz lag bei 12,7% (108). Die GBS Kolonisation stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer EOS dar (32).

In den Industrieländern zählt GBS zu den häufigsten Erregern der EOS (11,12,100,101). Seit der Empfehlung zur intrapartalen Antibiotikaprophylaxe sank die GBS Rate grundlegend von 1,7 auf 1000 Lebendgeburten in den 90iger Jahren auf 0,34-0,37 Fälle pro 1000 Lebendgeburten in den letzten Jahren (34).

In afrikanischen Studien ist die Inzidenz der EOS aufgrund von GBS niedrig (109,110), mit der Ausnahme von Südafrika (111), auch in Asien ist die Inzidenz nicht sehr hoch (112-115). In Südafrika liegt die Inzidenz der EOS aufgrund von GBS bei 1,16 auf 1000 Lebendgeburten (111), in Singapur bei 0,265 (112), in Indien bei 0,17 (116) und in Australasia bei 0,25 (117).

Die Mortalität liegt in Industrieländern zwischen 6,7 und 19,5% (12,101,118), in Malawie bei 38% (119).

**GBS Screening und intrapartale Antibiotikaprophylaxe**

Bereits in den 70iger (120) und 80iger (121) Jahren zeigten Studien, dass eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe bei Frauen mit einem positiven GBS Abstrich eine EOS verhindern kann. 1996 wurden erstmals Guidelines vom CDC in Zusammenarbeit mit Experten vom American College of Obstetricians and Gynecologists, von der American Academy of Pediatrics und anderen professionellen Organisationen zur Prävention der perinatalen GBS Infektion veröffentlicht (122), die 2010 (34) überarbeitet wurden.

Es gibt die Empfehlung für ein universales, vaginal-rektales Screening auf eine GBS Kolonisation bei schwangeren Frauen in der 35.-37. SSW (34).

Eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe (IAP) wird empfohlen für:

- Frauen mit einem positiven GBS Screening in der derzeitigen SS
- Frauen, die schon ein Kind geboren haben, das eine GBS Infektion hatte
- Frauen mit einer GBS Bakteriurie in der derzeitigen SS
- Frauen, die einen unbekannten GBS Status haben und wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:
    - >Geburt eines Kindes mit einem GA <37.SSW
    - >intrapartales Fieber von ≥ 38°C (≥ 100.4°F)
    - >ein vorzeitiger Blasensprung (≥18 h)
    - >ein positiver intrapartaler NAAT (nucleic acid amplification test) für GBS (34)

Das first-line Antibiotikum ist Penicillin, das zumindest 4 h vor der Geburt verabreicht werden soll. Als Alternative kann Ampicillin eingesetzt werden. Frauen, die eine Penicillin Allergie haben, sollten bei einem niedrigen Risiko für eine Anaphylaxie ein Cefazolin und bei hohem Anaphylaxie-Risiko Clindamycin oder Vancomycin erhalten. Erythromycin sollte nicht verwendet werden (34,123,124).
Vor der Einführung der Empfehlung einer IAP für Frauen mit Risikofaktoren entwickelte beinahe die Hälfte der Kinder, deren Mutter eine GBS Kolonisation aufwies, eine EOS (121,125).
Durch die intrapartale Chemoprophylaxe konnte die Inzidenz der EOS aufgrund von GBS um 50-80% gesenkt werden (126). Es gibt aber die Sorge, dass der steigende Antibiotikagebrauch zu einer Änderung des Erregerspektrums der EOS und zu einem Anstieg von Infektionen mit Antibiotika-resistenten Keimen führen könnte (127-129). Trends alleine können aber keinen kausalen Zusammenhang zwischen IAP und Antibiotika resistenter Sepsis erklären, da zeitliche Trends bezüglich der Inzidenz multifaktoriell sein können (126). Ein Review aus dem Lancet (126) stellte einen Anstieg von non-GBS Infektionen und Infektionen mit Antibiotika resistenten Keimen fest, der sich auf Frühgeborene, LBW und VLBW Kinder beschränkt. Bei den Reifgeborenen gibt es wenig Evidenz für einen Anstieg (126).

**Andere Erreger**

Zu den grampositiven Erregern zählen unter anderem Enterokokken, Staphylokokken, Streptokokken und Listeria monozytogenes (130). Enterokokken und Listeria monozytogenes verursachen meist eine EOS, Staphylococcus aureus und CONS sowohl eine EOS als auch eine LOS (102). Staphylococcus aureus ist in Indien ein häufiger Erreger der EOS und LOS (105).
Auch in Pakistan ist der Staphylococcus aureus häufig (104). CONS und GBS kommen vermehrt in Malaysia vor (103).

### 1.2.5.2 Gramnegative Erreger

**Escherichia coli (E.coli)**

Diese coliformen Organismen findet man im mütterlichen Geburtskanal. Die meisten Neugeborenen werden im Respirationstrakt oder unterem Gastrointestinaltrakt während oder kurz vor der Geburt kolonisiert. Die Antigenstruktur von E.coli ist sehr komplex und man unterscheidet somatische O-Antigene, flagellare H-Antigene und kapsuläre K-Antigene (8). Das kapsuläre K1 Antigen ist assoziiert mit einer neonatalen Meningitis (131-133). In einer niederländischen Studie hatten 88% der E.coli Stämme, die eine neonatale Meningitis verursacht haben, das kapsuläre K1 Antigen (134). Die Kinder, die einen E.coli Stamm mit dem kapsulären K1 Antigen aufwiesen, hatten eine signifikant höhere Morbidität und Mortalität als jene Kinder, die eine Meningitis mit einem nicht-K1 E.coli Stamm hatten (8,133). Eine E.coli Sepsis kommt häufiger bei Frühgeborenen und VLBW Kindern vor (101,135). Manche Studien verzeichneten einen Anstieg der E.coli Sepsis bei VLBW Kindern (99,124,136) und einen Anstieg der Ampicillin-resistenten E.coli Sepsis bei Frühgeborenen in den letzten Jahren (124,137,138). Intrapartale Ampicillin Gabe wird in einer Studie von Bizzarro et al. (136) als unabhängiger Risikofaktor für eine Ampicillin-resistente E.coli Sepsis gehandelt. Andere Studien wiederum konnten weder einen Anstieg der E.coli Sepsis (117,137), noch einen von Ampicillin-resistenten E.coli Infektionen feststellen (139).
Die Mortalität der E.coli Sepsis liegt bei circa 16-33% (101,140).

**Andere Erreger**

H. influenzae und Klebsiellen gehören auch in die Gruppe der gramnegativen Erreger (130,141,142). H.influenzae ist verantwortlich für 8-12% der EOS (143,144). Klebsiellen verursachen sowohl eine EOS als auch eine LOS (102) und sind in Malaysia und Pakistan häufige Erreger der EOS (103,104).

### 1.2.6 Diagnostik

Eine der größten Herausforderungen im Management der Sepsis ist die Diagnose (145). Da die klinischen Zeichen oft unspezifisch sind oder sogar fehlen können (8,70-73), sind physiologische und laborchemische Parameter zur Diagnose der Sepsis des Neugeborenen nützlich (145).

#### 1.2.6.1 Erregernachweis

**Blutkultur**

Die Blutkultur ist der Goldstandard in der Diagnostik der neonatalen Sepsis (8,145). Die Blutabnahme sollte vor einer antimikrobiellen Therapie entweder von einem peripheren Gefäß oder von einem sterilen Zentralvenenkatheter erfolgen. Aufgrund einer hohen Kontaminationsrate sollte das Blut von der Nabelschnur oder einem Nabelschnurkatheter nicht verwendet werden. Die meisten Keime wachsen innerhalb von 48 h in einer Kultur (14). Um eine gute Sensitivität zu erreichen, ist ein Volumen von zumindest 1 ml Blut erforderlich (8,145). Bis zu 25% der Neugeborenen mit einer Sepsis weisen eine niedrige Organismenlast auf, die in einer Blutkultur mit einem geringen Blutvolumen nicht entdeckt werden würde (8,145-147). Falsch negative Ergebnisse können sich bei zu geringem Blutvolumen, bei prä- bzw. intrapartaler Antibiotikagabe der Mutter und intermittierenden Bakteriämien ergeben (148).

**Liquorkultur**

Da die Sepsis von einer Meningitis mit fehlenden klinischen Zeichen begleitet werden kann, kann zur Diagnostik eine Analyse des Liquors herangezogen werden (8,145). Eine Lumbalpunktion wird für alle Kinder mit einer Kultur positiven Bakteriämie oder suspekten Sepsis empfohlen, wenn sie eine stabile Gerinnungssituation und einen stabilen kardiozirkulatorischen Zustand aufweisen (8,145). Eine Meningitis kommt bei bis zu 23% der Kinder mit Bakteriämie vor (149,150). Bis zu 38% der Kinder mit einem positiven Keimnachweis im Liquor hatten eine negative Blutkultur. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Liquoranalyse (145,151,152).

**Urinkultur**

Die Urinkultur ist für die Diagnose der EOS weniger nützlich, da Neugeborene normalerweise keine Infektion des Harntraktes innerhalb der ersten 72 Lebensstunden ohne assoziierte Bakteriämie entwickeln (145). Meist handelt es sich um eine Streuung der Keime in die Blase bei bestehender Bakteriämie (8). Mehr Benefit hat man für die Diagnostik der LOS: Visser et al. (153) fanden eine positive Urinkultur bei 1,6% der Kinder mit einer EOS und bei 7,4% der Kinder mit einer LOS.

**Trachealsekret**

Die Gewinnung von Trachealsekret nach Platzierung eines endotrachealen Tubus hat für gewöhnlich keinen diagnostischen Wert, da es sich häufiger um eine Kolonisation als um eine Infektion handelt (145).

**Magensekret**

Wenn sich Leukozyten im Fruchtwasser befinden, dann kann man sie bei der Geburt auch im Magenaspirat finden, da der Fetus jeden Tag 500-1000 ml Fruchtwasser schluckt (70). Diese Zellen repräsentieren die mütterliche Antwort auf eine Infektion und haben eine geringe Korrelation mit einer neonatalen Sepsis (70,154). Aufgrund der limitierten Aussagekraft von Gramfärbungen des Magensekretes zur Identifizierung von Bakterien werden sie nicht routinemäßig empfohlen (70,155).

**Hautabstriche**

Bakterielle Kulturen von der Achsel, der Leiste und dem Ohr haben nur einen geringen Stellenwert in der Diagnostik der Sepsis (156,157). Sensitivität, Spezifität und der positiv prädiktive Wert werden von Evans et al. (157) mit 56%, 82% und 7,5% beziffert.

**Polymerase Ketten Reaktion (PCR, polymerase chain reaction)**

Die Präsenz von bakterieller DNA in Blutproben kann durch die PCR, eine Nukleinsäureamplifikationstechnik, bestimmt werden (158,159). Dabei geht es um den Nachweis des 16S rRNA Gens, das bakterienspezifisch ist und nicht in anderen Organismen vorkommt (159-161). Ein Problem bei der Bestimmung kann die Kontamination durch Fremd-DNA im Reagens darstellen, die zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Es gibt zwar Methoden um diese Kontamination zu entfernen, diese führen aber zu einer Reduktion der Sensitivität (162). Eine Studie von Dutta et al. (163) gab die Sensitivität mit 96,2% und die Spezifität mit 96,3% an und zeigte damit, dass dieser Test eine sensitive und spezifische Methode für die Diagnose einer Kultur positiven neonatalen bakteriellen Infektion vor Start der antibiotischen Therapie, aber nicht mehr als 12 h nach Therapiestart, ist. Die PCR Positivität persistierte nur in 12% der Patienten 12 h nach Antibiotikagabe. Da keine Messung innerhalb der ersten 12 h nach Therapiestart durchgeführt wurde, kann keine Aussage über den Nutzen der Untersuchung in diesem Zeitraum gemacht werden. Dieses Testverfahren ist aber noch kein idealer Marker, da es keine Informationen über Antibiotikaresistenz liefert, noch nicht standardisiert und teuer ist (163). Ein Review von Pammi et al. (164) bezifferte die Sensitivität dieses Tests mit 95% (95%KI: 0,84–0,98) und die Spezifität mit 98% (95%KI: 0,95–1,0), kam aber zum Schluss, das molekulargenetische Tests zwar den Vorteil der schnellen Detektion haben (6-8 h vs. 20-36 h von Blutkulturen), aber noch keine suffiziente Sensitivität haben, um die Blutkultur in der Diagnose der Sepsis zu ersetzen. Sie sind aber gut als zusätzliche Tests geeignet (164).

### 1.2.6.2 Labordiagnostik

Zusätzlich zu den kulturbasierenden Verfahren können Labortests in der Identifizierung von infizierten Kindern und in der Entscheidung über die Dauer der antimikrobiellen Therapie hilfreich sein (145). Diese Tests sind vor allem dann nützlich, wenn die Kulturen keine Ergebnisse liefern (70). Ein sensitiver Test mag das Outcome einer EOS verbessern, indem er die Zeitverzögerung bis zur Therapie senkt. Ein Test aber mit einer hohen Spezifität ist wichtig, um die Exposition von nicht infizierten Kindern mit invasiven Prozederen und Breitspektrumantibiotika zu senken (165-167).
Die gängigsten Labormarker werden hier kurz beschrieben:

**Leukozyten**

Die Leukozytenzahl und ihr Differentialblutbild sind leicht verfügbar und werden zur Evaluierung von symptomatischen und asymptomatischen Kindern, die ein Risiko für eine EOS haben, verwendet (17). Die Variabilität der neonatalen Leukozyten ist gut bekannt. Die Leukozytenzahl unterscheidet sich je nach Art der Blutabnahme (venös oder arteriell), außerdem kann kräftiges Schreien des Kindes die Leukozytenzahl erhöhen und zu einer Linksverschiebung führen (168).
Die Grenzwerte der Leukozyten- und absoluten Neutrophilenzahl und der IT-Ratio (immature to total neutrophil-ratio) variieren je nach Gestationsalter. Außerdem kommt es in den ersten 72 h zu einem physiologischen Anstieg (Leukozyten- und absolute Neutrophilenzahl) bzw. Abfall (IT-Ratio) der Parameter (169,170).
Die Leukozytenzahl hat aber aufgrund eines niedrigen positiv prädiktiven Wertes nur eine geringe Bedeutung in der Diagnose der EOS (70,171,172). Die Neutropenie scheint ein besserer Prädiktor für eine neonatale Sepsis zu sein als eine Leukozytose (70,145), obwohl die Neutrophilenzahl vom Gestationsalter (169,170,173), der Art der Blutabnahme (die Neutrophilenzahl ist in arteriellen Blutproben geringer(168)) und der Höhenlage (Kinder die in einer höheren Lage geboren wurden, haben eine höhere Anzahl an Neutrophilen(174)) abhängt. Eine Neutropenie kann aber auch durch mütterliche Hypertension, mütterliches Fieber vor der Geburt, eine periventrikuläre Hämorrhagie oder eine hämolytische Erkrankungen verursacht werden (169). Eine niedrige Leukozyten- und absolute

Neutrophilenzahl und eine hohe IT-Ratio sind assoziiert mit einer Infektion, einer hohen Spezifität und einem hohem negativ prädiktivem Wert. Die niedrige Sensitivität des Blutbildes macht es jedoch zu einem schlechten Marker um eine Infektion auszuschließen (167).

Die IT-Ratio hat die beste Sensitivität aller neutrophilen Indices (70,145): Sie hat einen besseren negativ prädiktiven Wert (99%) als positiv prädiktiven Wert (25%) (175). Die IT-Ratio ist aber in 25 bis 50% aller nicht infizierten Neugeborenen erhöht (70,176). Allgemein scheint es, dass neutrophile Indices hilfreicher für den Ausschluss von Kindern ohne Infektion sind, als für den Einschluss von Kindern mit Infektion (70).

**Oberflächenmarker**

CD11b und CD64 werden normalerweise an der Oberfläche von nicht aktivierten neutrophilen Granulozyten in einer sehr geringen Konzentration exprimiert. Jedoch kommt es während einer bakteriellen Infektion zu einer vermehrten Expression (162,177-179). Die Sensitivität für CD11b liegt bei der EOS Diagnostik bei 86,3-100%, die Spezifität bei 100% (162).

CD64 bleibt bis 24 h nach einer Infektion bei Neugeborenen mit einer Kultur positiven Sepsis erhöht (145). Beim Cut-off Wert von 2,38 hat CD64 bei der EOS die optimale Sensitivität, Spezifität und den optimalen negativ prädiktiven Wert (180). Vorteile dieser Methode sind die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse und dass nur 50 µL Blut benötigt werden (145,180,181). Für die Bestimmung dieser Marker wird eine Durchflusszytometrie benötigt, was den Gebrauch noch einschränkt, da nicht jede Klinik dieses Gerät 24 h zur Verfügung hat (145).

**Thrombozyten**

Trotz der Häufigkeit von einer Thrombozytopenie bei infizierten Kindern ist sie unspezifisch und ein später Indikator für eine Sepsis. Außerdem persistiert die niedrige Thrombozytenzahl für Tage und Wochen nach einer Sepsis trotz adäquater Therapie (70,145,182,183).

**Akute-Phase-Proteine**

C-reaktives Protein (CRP)

Die Bildung des CRPs findet in der Leber statt und wird vor allem durch Interleukin-6 induziert (184). Das CRP ist mit der immunologischen Antwort auf eine bakterielle Infektion assoziiert, steigt innerhalb von 6 bis 8 h an und erreicht nach 24 h den Höhepunkt (145,185,186). Die niedrige Sensitivität des CRPs direkt nach der Geburt resultiert aus einer verzögerten IL-6 Synthese während der ersten Immunantwort (70,145,187). Die Sensitivität verbessert sich nach 6 bis 12 h (70). Zwei normale CRP Werte bei der Messung nach 8 bis 24 h nach der Geburt und 24 h später machen eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich (70,145,187). Die Interpretation erhöhter CRP-Werte ist schwieriger, da ein vorzeitiger Blasensprung, eine pränatale Steroideinnahme, eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe, eine schwangerschaftsinduzierte Hypertension und perinataler Distress Einfluss auf die CRP Konzentration haben (188,189). Auch das Gestationsalter hat Einfluss auf den CRP-Wert: Frühgeborene haben niedrigere Werte als Reifgeborene (189,190). Das CRP ist ein sehr spezifischer, aber nicht sehr sensitiver Marker (191). Regelmäßige CRP Messungen können hilfreich sein, um das Ansprechen auf die Therapie zu kontrollieren und die Antibiotikatherapie zu führen, es kann aber nicht den klinischen Eindruck oder ein Kulturergebnis ersetzen (192-194).

Procalcitonin (PCT)

Das PCT ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und wird in der Schilddrüse gebildet. Auch andere Zelltypen wie Hepatozyten und Monozyten können bei einer systemischen Entzündung PCT produzieren (195). Das PCT hat eine bessere Sensitivität, aber eine schlechtere Spezifität als das CRP (196). Es steigt bei einer Infektion innerhalb von 2 h an, erreicht seinen Höhepunkt nach 12 h und normalisiert sich bei gesunden Erwachsenen nach 24 bis 72 h (70,145,197). Innerhalb der ersten 24 Lebensstunden kommt es zu einem physiologischen Anstieg des PCTs (70). Auch nichtinfektiöse Erkrankungen wie zum Beispiel das RDS können zu einem Anstieg führen (198). Eine 16 Studien umfassende Metaanalyse bezifferte die Sensitivität mit 81% und die Spezifität mit 79% (199).

## Zytokine

Zytokine spielen eine wesentliche Rolle in der Reifung der Vorläuferzellen im Knochenmark und in der angeborenen und adaptiven Immunabwehr (162). Sowohl proinflammatorische (IL2, IL6, IFNγ, TNFα) als auch antiinflammatorische (IL4, IL10) Zytokine erhöhen ihre Konzentration bei infizierten Kindern (200).

### Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 ist das am besten untersuchte Zytokin in Bezug auf neonatale Infektionen (201). Beim Kontakt mit Produkten von Bakterien kommt es zu einem starken Konzentrationsanstieg von IL-6, das die Produktion vom CRP induziert (162). Die IL-6 Konzentrationen im Nabelschnurblut gelten mit einer Sensitivität von 87-100% und einem negativ prädiktivem Wert von 93-100% als sensitive Marker in der Diagnostik der EOS (162,202,203).

Im Vergleich zu anderen biochemischen Markern wie CRP und TNFα, hat IL-6 am Beginn der Infektion die höchste Sensitivität (89%) und den besten negativ prädiktiven Wert (91%), die IL-6 Konzentration fällt aber rasch ab und ist nach 24 h nicht mehr nachweisbar, dadurch sinkt auch die Sensitivität nach 24 h auf 67% und 48 h auf 58% (162,202,204). Die Kombination von CRP, als späten spezifischen Marker, und IL-6, als frühen sensitiven Marker in den ersten 24 h verbessert die Sensitivität im Vergleich zu anderen einzelnen Markern (162,202,204).

### Interleukin-8 (IL-8)

IL-8 wird vor allem von Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen als Antwort auf verschiedene Stimuli wie TNFα und Polysaccharide produziert (162,205). Die Sensitivität von IL-8 wird im Bereich von 80 bis 91% und die Spezifität von 76 bis 100% angegeben. Die IL-8 Konzentrationen sind in infizierten Kindern wesentlich höher als in nicht infizierten (162,202). Eine 1291 Kinder umfassende Studie von Franz et al. (206) zeigte, dass die kombinierte Messung von IL-8 und CRP zu einer signifikanten Reduktion der Antibiotikatherapie von 49,6 auf 31,1% führte.

Tumornekrosefaktor α (TNFα)

TNFα ist ein proinflammatorisches Zytokin, das unter anderem die IL-6 Produktion stimuliert. Neugeborene, die eine EOS entwickeln, werden mit einer höheren TNFα Konzentration geboren als gesunde Kinder (207).

### 1.2.7 Therapie

**Antimikrobielle Therapie**

Besteht beim Neugeborenen aufgrund von klinischen Symptomen oder Risikofaktoren der Verdacht einer Sepsis, wird mit einer empirischen Therapie begonnen, da die Ergebnisse der Kulturen nicht sofort verfügbar sind (14,145).

Die empirische Therapie sollte sowohl grampositive (vor allem GBS) als auch gramnegative Keime und Listeria monozytogenes abdecken (8,11,12,14,100,101).

Generell wird eine Kombination aus einem Breitspektrum Penicillin, meistens Ampicillin, und einem Aminoglykosid, meistens Gentamycin, empfohlen (14,70).

Als Alternative zum Aminoglykosid ist auch ein Cephalosporin der 3.Generation, zum Beispiel Cefotaxim und Ceftriaxon, möglich (14,70). Cephalosporine der 3. Generation sind aber in der empirischen Anwendung umstritten, da einerseits über ein erhöhtes Resistenz Risiko berichtet wurde (208) und sie anderseits einen Risikofaktor für eine invasive Pilzinfektion darstellen (209). Aufgrund der ausgezeichneten ZNS-Gängigkeit sind sie aber bei Verdacht auf eine gramnegative Meningitis gut geeignet (70,210). Da Ceftriaxon eine hohe Proteinbindung aufweist, kann es Bilirubin verdrängen und zu einem Kernikterus führen. Deshalb wird Cefotaxim bevorzugt (14,70,145).

94% der Organismen der EOS sprechen auf die Kombination von Penicillin mit entweder Gentamycin oder Amoxicillin, Amoxicillin kombiniert mit Cefotaxim oder Cefotaxim als Monotherapie, an (211). Clark et al. (212) stellten fest, dass die Therapie mit Ampicillin und Cefotaxim mit einer höheren neonatalen Todesrate verbunden ist als eine Therapie mit Ampicillin und Gentamycin.

Eine Bakteriämie wird sieben bis zehn Tage behandelt, eine unkomplizierte GBS Meningitis mindestens 14 Tage (8,145,213). Bei einer gramnegativen Meningitis werden entweder eine Gesamttherapiedauer von 21 Tagen oder noch 14 Tage Antibiotikatherapie nach der ersten negativen Kultur empfohlen. Bis die

Ergebnisse der Kultur bekannt sind, gilt die Empfehlung einer Therapie mit Cefotaxim und einem Aminoglykosid (145,213).

Die Therapiedauer bei Kindern mit negativer Blutkultur ist umstritten. Da viele Frauen eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe erhalten, kann die Blutkultur des Kindes postnatal steril sein (70). Geht es dem Kind gut und ist eine Infektion unwahrscheinlich, kann die Therapie nach 48 h beendet werden. Ist der klinische Zustand des Kindes unklar und es besteht der Verdacht einer Infektion, soll die Therapie fortgesetzt werden, außer eine andere Diagnose kann festgemacht werden. Es kann auch ohne Bakteriämie eine bakterielle Infektion bestehen (8). Antibiotika haben leider ein gewisses Risiko. Bei jeder Verabreichung eines Antibiotikums, aber vor allem bei einer längeren Therapie, steigt das Risiko für eine nachfolgende Infektion mit resistenten Keimen, eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC), eine LOS und eine invasive Candidiasis. Auch das Sterberisiko nimmt zu (214-218). Durch unangebrachten Gebrauch von Antibiotika und eine insuffiziente Diagnostik werden Resistenzen gefördert (102,219). Antibiotikaresistenzen sind ein globales Problem (102). In Entwicklungsländern wird von einem Anstieg von multiresistenten Keimen berichtet (102,220-223). Es gibt Hinweise für einen Anstieg der Ampicillin-resistenten E.coli Sepsis bei Frühgeborenen und LBW Kindern (126,138,224). Ob ein Zusammenhang zwischen intrapartaler Antibiotikagabe und vermehrter Antibiotikaresistenzen besteht, wird kontrovers diskutiert (126,127,137,225,226). Um der Resistenzbildung entgegenzuwirken sind eine gute Diagnostik, die richtige Auswahl des Antibiotikums, die optimale Dosierung und Therapiedauer wesentlich (219,227).

Für die GBS Infektion ist Penicillin das Mittel der Wahl, aber auch Ampicillin ist möglich. Es gibt keine Daten dafür, dass die zusätzliche Therapie mit Aminoglykosiden die Morbidität und Mortalität bei einer GBS Infektion verbessert (8,228). Für Listeria monozytogenes eignen sich Penicillin, Ampicillin und Aminoglykoside. Listerien sind aber resistent gegen Cephalosporine. Enterokokken sind empfindlich für Ampicillin, Vancomycin und Aminoglykoside, hoch resistent gegen Cephalosporine und sprechen nur moderat auf Penicilline an (8,228). Für E.coli, Klebsiellen und H.Influenzae eignen sich Cephalosporine und Aminoglykoside. Beachten muss man die mögliche Ampicillin-Resistenz von E.coli (229). Die meisten Stämme des Staphylococcus aureus produzieren

ß-Laktamase, was zu einer Resistenz gegen Penicillin G und Ampicillin führt. Zur Therapie eignen sich daher Penicillinase-resistente Penicilline oder Cephalosporine und Vancomycin bei Methicillin-resistenten Staphylokokken (8,228).

**Supportivtherapie**

Zusätzlich zur konventionellen Therapie (assistierte Ventilation, kardiovaskuläre Unterstützung…) wird noch an unterstützenden Maßnahmen geforscht, die die Mortalität der Sepsis senken könnten (15,228).

Die Therapie mit intravenösem Immunglobulin (IVIG) beruht auf der Theorie, dass Neugeborene einen Mangel an Antikörpern gegen pathogene Keime haben und die verabreichten Immunglobuline Antikörper zum Schutz bereitstellen können (8). In einem 2013 erschienen Review von Ohlsson und Lacy (230) wird jedoch keine routinemäßige Verabreichung von IVIG bei Kindern mit einer suspekten oder bestätigten Sepsis empfohlen, da die Ergebnisse keine signifikante Reduktion der Sterberate ergaben.

Für die allgemeine Einführung von rekombinanten G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) oder GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor), um die Mortalität bei systemischen Infektionen zu senken oder als Infektionsprophylaxe bei Hochrisikoneugeborenen, gibt es noch keine suffiziente Evidenz (145,231).

### 1.2.8 Prognose

Es wird postuliert, dass, wenn das Gehirn eines Frühgeborenen mit entzündlichen Mediatoren während einer Infektion in Kontakt kommt, es geschädigt werden kann, was möglicherweise zu einer schlechteren Entwicklung führt (232).

Frühgeborene mit einer EOS haben ein höheres Risiko für eine intraventrikuläre Hämorrhagie, einen persistierenden Ductus arteriosus, eine verlängerte assistierte Beatmung, eine Retinopathie, eine bronchopulmonale Dysplasie und neurologische Morbiditäten (144,233,234).

21,6%-39% (235-237) der Kinder mit einer neonatalen Meningitis erleiden neurologische Spätkomplikationen (Hydrocephalus, Hörverlust, Krampfanfälle,

motorische oder mentale Behinderung usw.) (8,238). Die Mortalität liegt bei 15,9-32% (235-237).

Die Gesamtmortalität der EOS liegt zwischen 7 und 47% (6,9,101,150,221). Bei Reifgeborenen liegt sie bei ca. 2-3% (101,239), bei Frühgeborenen bei ca. 20-35% (101,239) und bei VLBW Kindern bei 26-37% (50,99,144).

# 2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Early Onset Sepsis ist noch immer ein sehr ernst zu nehmendes Krankheitsbild, das mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. In dieser Arbeit soll der Schweregrad der GBS Infektionen mit dem der E.coli Infektionen und dem der Infektionen aufgrund anderer Erreger verglichen werden. 2011 wurde bereits eine ähnliche Studie von Stoll et al. (101) durchgeführt, in der die GBS Infektionen den E.Coli Infektionen gegenübergestellt wurden. Da von einigen Studien ein neuer Trend beobachtet wurde, nämlich ein Anstieg von gramnegativen Keimen gegenüber von grampositiven, sollen auch die Häufigkeiten verschiedener Keime in den letzten Jahren betrachtet werden.

**Fragestellung**

Gibt es Unterschiede im Schweregrad der Infektion von GBS, E.coli und anderen Erregern?

**Hypothese**

Die GBS Sepsis verläuft schwerer im Vergleich zur E.coli Sepsis und Sepsis aufgrund von anderen Erregern.

**Zielgrößen**

Hauptzielgröße ist der Schweregrad der Infektion gemessen an der Mortalität, respiratorischen Parametern, Therapie, Morbiditäten, Komplikationen und Aufenthaltsdauer.

Nebenzielgrößen sind Epidemiologie, Risikofaktoren, klinische Manifestation, Laborparameter und GBS Screening.

# 3 Material und Methoden

## *3.1 Studiendesign*

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Analysiert wurden die Daten aller stationären Früh- und Reifgeborenen der Univ. Kinderklinik Graz, Abteilung für Neonatologie im Zeitraum von 1993-2011, bei denen eine Kultur positive Early Onset Sepsis diagnostiziert wurde. Die Daten wurden den Dekursen, Arztbriefen und Krankenblättern, die im elektronischen Patientenverwaltungsprogramm MEDOCS verfügbar waren, entnommen.

Mithilfe folgender ICD 10 Codierungen wurden die Neugeborenen gesucht: OB01 (GBS), OB04 (E.coli), OB13 (andere Erreger) und SD01 (Meningitis purulenta).

Folgende neonatale Parameter wurden erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Gestationsalter (GA), Geburtsgewicht (GG), small for gestational age (<10.Perzentile), Apgar Score (nach 1,5 und 10 min), Zwilling, Frühgeburt, Aufenthaltsdauer, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Labor (CRP, Leukozyten, IT-Ratio, Thrombozytopenie), maschinelle Beatmung inkl. CPAP, Gesamtbeatmungsdauer (Tage), initiale Beatmung (Tage), Sauerstoffgabe (Tage und Menge (%)), Hochfrequenzoszillation, Kreislaufhypotonie, Apnoen, Hypothermie, Fieber, Meningitis, Therapie (Antibiotikum, Surfactant, NO, Immunglobuline), Morbiditäten und Komplikationen [respiratorische Morbiditäten (Pneumonie, Pneumothorax, Respiratorisches Distress Syndrom (RDS), primärer pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen (PPHN), Lungenblutung), neurologische Komplikationen (Krampfanfall, Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Intra-/periventrikuläre Hämorraghie (I/PVH), Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)), Multiorganbeteiligung (septischer Schock, Multiorganversagen (MOV), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Niereninsuffizienz (NINS)) und Mortalität.

Unter I/PVH wurden IVH (Intraventrikuläre Hämorraghie), SEB (subependymale Blutung), Plexusblutung und Parenchymblutung zusammengefasst.

Von der Mutter wurden folgende Werte erfasst: Alter, positive Entzündungsparameter während der Geburt, intrapartales Fieber, vorzeitiger Blasensprung (PROM), Amnioninfektionssyndrom (AIS), intrapartale Antibiotikaprophylaxe (IAP), GBS Bakteriurie und GBS Screening.

**Einschlusskritierium** war eine diagnostizierte Kultur positive EOS innerhalb der ersten 72 h

**Ausschlusskriterien** waren ungenügende Informationen zum klinischen Zustand des Neugeborenen, unklarer Infektionsstatus, eine Ureaplasmeninfektion und eine klinische Sepsis ohne Erregernachweis.

## *3.2 Definition der Parameter*

### 3.2.1 Early Onset Sepsis

Die Early Onset Sepsis (EOS) wurde retrospektiv diagnostiziert. Um die Diagnose einer Kultur positiven EOS stellen zu können, mussten innerhalb der ersten 72 Lebensstunden neben einem positiven Keimnachweis noch folgende Kriterien erfüllt werden: ≥1 klinisch septisches Zeichen mit entweder ≥1 mütterlichem Risikofaktor oder ≥1 pathologischem Laborwert (80,240).
Die Blutkultur wurde als positiv gewertet, wenn es zum Wachstum von Keimen, die nicht Teil der physiologischen Hautflora sind, kam. Wenn sich das Neugeborene aber klinisch und/oder laborchemisch septisch präsentierte, wurde auch ein Keim der physiologischen Hautflora als positives Blutkulturergebnis gezählt oder Erregernachweise von Hautabstrichen (Ohr, Nabel, Axilla), Trachealsekret, Harn, Serum oder vom Cervikalkanal der Mutter herangezogen.
Gab es Anzeichen einer Meningitis, wurde mittels Lumbalpunktion Liquor gewonnen und in Kultur gebracht (80).

Als klinische Zeichen einer Sepsis galten:

- Respiratorische Symptome: Apnoen, Tachypnoe (60/min), Zyanose, Nasenflügeln, interkostale Einziehungen, respiratorischer Distress
- Kardiozirkulatorische Symptome: Tachykardie (>180/min) oder Bradykardie (<100/min), arterielle Hypotension
- Neurologische Symptome: Lethargie, Irritabilität
- Schlechtes Hautkolorit oder eine verlängerte Rekapillisierungszeit (> 2 s)
- Hypothermie (<36°C) oder Fieber (>38 °C) (80,240)

Wenn die Neugeborenen in zumindest 2 Symptomgruppen Auffälligkeiten zeigten, wurden sie als klinisch septisch eingestuft.

Zu den maternalen Risikofaktoren zählten:

- vorzeitiger Blasensprung (>18 h)
- Amnioninfektionssyndrom (schmerzhafter Uterus oder fötide riechendes Fruchtwasser, maternale Leukozytose >12000/µL, maternale oder fetale Tachykardie)
- mütterliches Fieber >38°C während der Geburt (80,101,240)

Laborchemische Sepsismarker waren:

- Leukozyten >34000/ µL oder < 9000/ µL
- Neutrophile Granulozyten >14400/ µL oder <7000/ µL (<2000/ µL während der ersten 24 Lebensstunden)
- CRP >8 mg/L
- IT-Ratio >0,2 (80,240)

### 3.2.2 Weitere Parameter

Die Tachykardie wurde mit einer Herzfrequenz von >180/min festgelegt, die Bradykardie mit <100/min. Eine Atemfrequenz von >60/min wurde als Tachypnoe gewertet. Sowohl von der Herzfrequenz als auch von der Atemfrequenz wurde jeweils der Maximalwert bzw. Minimalwert vom Aufnahmetag an der Neonatologie Graz herangezogen.

Leukozytenzahl, CRP und IT-Ratio wurden jeweils am 1., 2. und 3. Lebenstag erfasst. War bei Reifgeborenen der Blasensprung >18 h vor der Geburt, wurde er als vorzeitig definiert. Bei Frühgeborenen musste der Blasensprung vor Wehenbeginn stattgefunden haben. Bei der Angabe der maximalen Sauerstoffkonzentration wurde die Adaptionsphase bis 30 min nach der Geburt beziehungsweise die Konzentration während des Transportes nicht miteingerechnet. Bei der Gesamtbeatmungsdauer wurden die Beatmungstage während des gesamten stationären Aufenthaltes gezählt**.** Da Frühgeborene häufig aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit und anderer Komplikationen beatmet wurden, wurde zusätzlich für Frühgeborene ab der 33. Woche eine initiale Beatmung angegeben, die bis zum ersten beatmungsfreien Intervall gerechnet wurde.
Bei der Gesamtbeatmungsdauer, der initialen Beatmung, der Dauer der Sauerstoffgabe, der Antibiotikagabe und der Aufenthaltsdauer wurden alle Neugeborenen, die innerhalb der ersten drei Tage verstorben sind, nicht in die statistische Berechnung miteinbezogen. Für die Diagnose der Meningitis (Early Onset Meningits, EOM) war eine positive Liquorkultur erforderlich.

## *3.3 Statistische Auswertung*

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics Version 20. Für metrische Variablen wurden Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet, für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeiten deskriptiv analysiert.
Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem p-Wert beschrieben. Nach Prüfung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov Test und einem Histogramm wurden die p-Werte für kategoriale Variablen mittels Fishers Exakt Test und für metrische Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Statistische Signifikanz wurde ab $p<0,05$ erreicht. Zusätzlich wurden für kategoriale Variablen die Odds Ratio und das Konfidenzintervall (95%) berechnet.

Mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde überprüft, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Erreger und der Zeit besteht.

Die Studienpopulation wurde anhand der EOS verursachenden Erreger in folgende Gruppen unterteilt: grampositive Erreger, gramnegative Erreger, GBS, E.coli, andere Erreger und non-GBS (entspricht E.coli plus andere Erreger).

Gestationsalter, Geburtsgewicht, Apgar Score, Risikofaktoren, klinische Manifestation, Laborparameter, Therapie, Morbiditäten, Komplikationen, Mortalität und Aufenthaltsdauer der Kinder wurden jeweils wie folgt verglichen: Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern, GBS vs. E.coli Infektionen, GBS vs. Infektionen mit anderen Erregern, E.coli vs. Infektionen mit anderen Erregern und GBS vs. non-GBS Infektionen.

Die vollständige statistische Analyse befindet sich im Anhang.

# 4 Ergebnisse

## *4.1 Studienpopulation*

Im Zeitraum von 1993-2011 erfüllten 125 Neugeborene die Einschlusskriterien. Das mediane Gestationsalter der Studienpopulation lag bei 37 Wochen, das mediane Geburtsgewicht bei 2930 g. Von den 125 Kindern waren 67 (53,6%) reif und 58 (46,4%) früh geboren. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die perinatalen Daten.

**Tabelle 2: perinatale Daten der Studienpopulation**

| perinatale Daten der Studienpopulation | |
|---|---|
| **Studienpopulation** | 125 (100) |
| **Geschlecht (männlich/weiblich)** | 73:52 (58:42) |
| **Gestationsalter (in Wochen)** | 37 [24-42] |
| Reifgeborene (37-42 Wochen) | 67 (53,6) |
| Frühgeborene (< 37 Wochen) | 58 (46,4) |
| GA <28 Wochen | 10 (8) |
| GA 28-32 Wochen | 17 (13,6) |
| GA 33-36 Wochen | 31(24,8) |
| **Geburtsgewicht (in Gramm)** | 2930 [650-4670] |
| >2500 g | 77 (61,6) |
| 1500-2500 g | 27 (21,6) |
| <1500 g | 21 (16,8) |
| **Small for Gestational Age (SGA)** | 14 (11,2) |
| **mütterliches Alter** | 28 [16-46] |
| **Einlinge: Zwillinge** | 120:5 (96:4) |
| **Apgar nach 1 Minute** | 8 [1-10] |
| **Apgar nach 5 Minuten** | 9 [1-10] |
| **Apgar nach 10 Minuten** | 9 [4-10] |

Die Daten sind als Median [Minimum- Maximum] oder als Anzahl (%) angegeben

Bei 121 (96,8%) Neugeborenen wurde eine EOS diagnostiziert, bei 2 (1,6%) eine EOM und bei 2 (1,6%) sowohl eine EOS als auch eine EOM.

## 4.2 Keimspektrum

111 (88,8%) Kinder wiesen einen grampositiven Erreger auf, 14 (11,2%) einen gramnegativen. Die GBS Sepsis war mit 100 (80%) Fällen am häufigsten, gefolgt von 11 (8,8%) E.coli und 8 (6,4%) Enterokokken Fällen.
In Abbildung 2 sind alle EOS verursachenden Erreger nach ihrer Häufigkeit dargestellt.

**Abbildung 2: Keimspektrum der Studienpopulation**

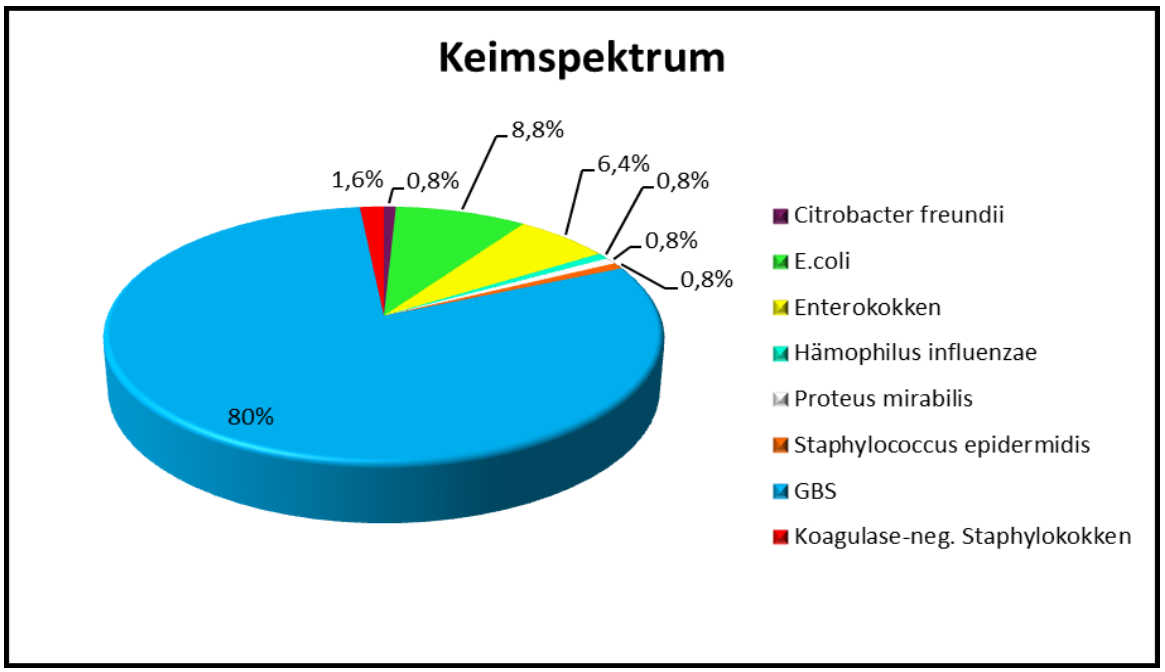
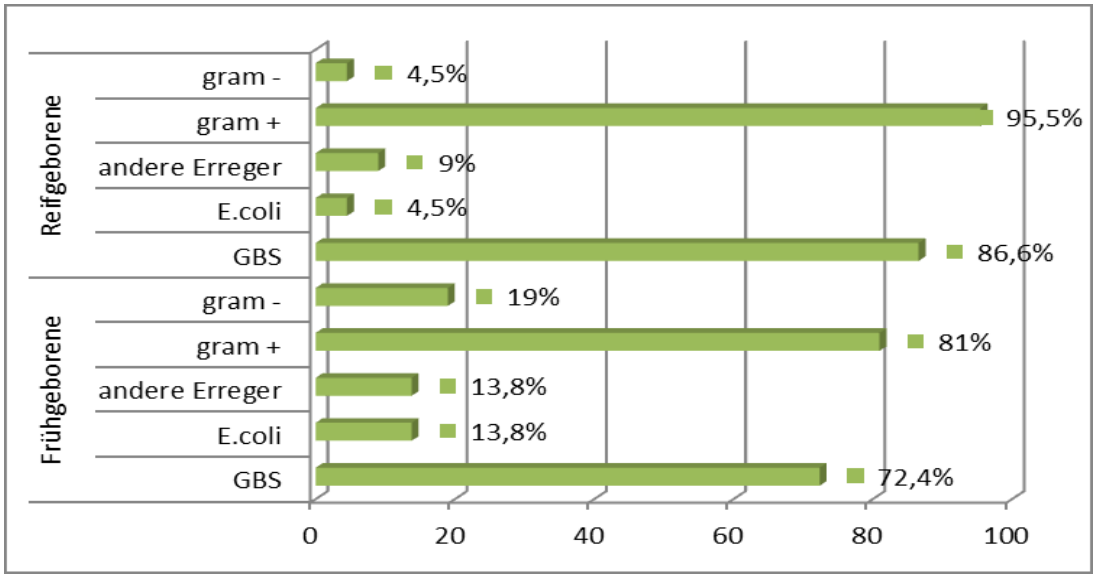



Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger bei Früh- und Reifgeborenen. GBS war mit 72,4 % (n=42) bei den Frühgeborenen und mit 86,6% (n=58) bei den Reifgeborenen der häufigste Keim.

**Abbildung 3: Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger bei Früh- und Reifgeborenen**




## *4.3 Gestationsalter und Geburtsgewicht*

Bei den GBS Infektionen waren 58%, bei den E.coli Infektionen 27,3% und bei den Infektionen aufgrund anderer Erreger 42,9% reif geboren. Bei den Infektionen mit grampositiven Keimen waren 57,7%, bei den gramnegativen Infektionen 21,4% reif geboren (siehe Tabelle 3)

**Tabelle 3: Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger nach Gestationsalter der Neugeborenen**

| Gestationsalter | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **GA 37-42** | **GA 33-36** | **GA 28-32** | **GA <28** | **Gesamt** |
| **GBS** | 58 (58) | 26 (26) | 11 (11) | 5 (5) | **100 (100)** |
| **E.coli** | 3 (27,3) | 2 (18,2) | 3 (27,3) | 3 (27,3) | **11 (100)** |
| **andere Erreger** | 6 (42,9) | 3 (21,4) | 3 (21,4) | 2 (14,3) | **14 (100)** |
| **gram +** | 64 (57,7) | 29 (26,1) | 12 (10,8) | 6 (5,4) | **111 (100)** |
| **gram -** | 3 (21,4) | 2 (14,3) | 5 (35,7) | 4(28,6) | **14 (100)** |
| **Gesamt** | **67 (53,6)** | **31 (24,8)** | **17 (13,6)** | **10 (8)** | **125 (100)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Unter den very low birth weight (VLBW) Kindern waren 13 (61,9%) mit einer GBS Sepsis, 4 (19%) mit einer E.coli Sepsis und 4 (19%) mit einer Sepsis aufgrund eines anderen Erregers. Insgesamt hatten 15 (71,4%) Kinder eine Sepsis aufgrund eines grampositiven Erregers und 6 (28,6%) aufgrund eines gramnegativen. Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger aufgeteilt nach dem Geburtsgewicht der Neugeborenen.

**Tabelle 4: Häufigkeit der EOS verursachenden Erreger nach Geburtsgewicht der Neugeborenen**

| | Geburtsgewicht | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **<1500 g** | **1500-2500 g** | **>2500 g** | **Gesamt** |
| **GBS** | 13(13) | 21 (21) | 66 (66) | **100 (100)** |
| **E.coli** | 4 (36,4) | 3 (27,3) | 4 (36,4) | **11 (100)** |
| **andere Erreger** | 4 (28,6) | 3 (21,4) | 7 (50) | **14 (100)** |
| **gram +** | 15 (13,5) | 23 (20,7) | 73 (65,8) | **111 (100)** |
| **gram -** | 6 (42,9) | 4 (28,6) | 4 (28,6) | **14 (100)** |
| **Gesamt** | **21 (16,8)** | **27 (21,6)** | **77 (61,6)** | **125 (100)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Tabelle 5 stellt Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum des Gestationsalters und des Geburtsgewichtes der Kinder aufgeteilt nach den EOS verursachenden Erregern dar.

**Tabelle 5: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum des Geburtsgewichtes und Gestationsalters der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| Gestationsalter & Geburtsgewicht | | |
|---|---|---|
| | **Gestationsalter** | **Geburtsgewicht (g)** |
| **GBS** | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 36,63 (±4,299) | 2851,68 (±1030,639) |
| Median [Minimum-Maximum] | 38 [25-42] | 3095 [650-4670] |
| **E.coli** | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 32 (±5,348) | 2092,64 (±1111,904) |
| Median [Minimum-Maximum] | 32 [24-40] | 1836 [685-4100] |
| **andere Erreger** | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 35,07 (±6,245) | 2405,07 (±1239,698) |
| Median [Minimum-Maximum] | 35,5 [24-42] | 2505 [650-4270] |
| **gram +** | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 36,65 (±4,416) | 2836,68 (±1045,038) |
| Median [Minimum-Maximum] | 38 [25-42] | 3110 [650-4670] |
| **gram -** | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 31,29 (±5,165) | 1927,64 (±1056,904) |
| Median [Minimum-Maximum] | 31,5 [24-40] | 1778 [660-4100] |

### 4.3.1 Vergleich des Gestationsalters und Geburtsgewichtes der Neugeborenen in den verschiedenenen Gruppen

Verglich man das Gestationsalter und das Geburtsgewicht von Neugeborenen mit einer Infektion mit einem grampositiven Erreger mit jenen mit einem gramnegativen, ergaben sich sowohl für das Gestationsalter (p=0,000) als auch für das Geburtsgewicht (p=0,004) signifikante Unterschiede. Bei den Kindern mit einer Infektion mit einem grampositiven Keim lag das mediane Gestationsalter bei 38 Wochen und das mediane Geburtsgewicht bei 3110 g, bei den Infektionen mit einem gramnegativen Keim bei 31,5 Wochen und 1778 g. Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht der Neugeborenen war auch beim Vergleich GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen (Median 38 vs. 32 W, p=0,005; Median 3095 vs.1836 g, p=0,031). und GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen (Median 38 vs. 35 W, p=0,035; 3095 vs. 2240 g, p=0,022) signifikant zu unterscheiden. Für die anderen Vergleiche ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Anhang).

## *4.4 Apgar*

Die Kinder hatten folgende medianen Apgar Werte nach 1,5 und 10 min: bei GBS Infektionen 8/9/10, bei E.coli Infektionen 7,5/8/8, bei Infektionen mit anderen Erregern 7/8/9, bei Infektionen mit grampositiven Erregern 8/9/10 und bei Infektionen gramnegativen Erregern 7/8/8.

### 4.4.1 Vergleich der Apgar Werte in den verschiedenen Gruppen

Verglich man die Apgar Werte von Neugeborenen mit grampositiven Erregern mit jenen mit gramnegativen ergaben sich folgende signifikanten Unterschiede: Apgar nach 5 min (9 vs. 8, p=0,010) und 10 min (10 vs. 8, p=0,014). Signifikanz zeigte sich ebenfalls im Vergleich GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen für den Apgar nach 5 min (9 vs. 8, p=0,025) und 10 min (10 vs. 8, p=0,024). Beim Vergleich von GBS Infektionen mit non-GBS Infektionen ergaben sich für den Apgar Wert nach 5 min (9 vs. 8, p=0,034) signifikante Unterschiede.

## *4.5 Risikofaktoren*

**Kindliche Risikofaktoren**

Der Risikofaktor Frühgeburtlichkeit war bei 42 % der GBS Infektionen, bei 72,7% der E.coli Infektionen und bei 57,1% der Infektionen mit anderen Erregern zu finden. 42,3 % der Kinder mit einem grampositiven Erreger waren früh geboren, 78,6 % der Kinder mit einem gramnegativen.

Insgesamt hatten 5 (4%) Neugeborene einen Apgar Wert nach 5 min unter 6, alle diese Kinder hatten eine GBS Infektion.

Die GBS Infektionen hatten einen Bubenanteil von 57%, bei den E.coli Infektionen lag er bei 54,5%, bei den Infektionen mit einem anderen Erreger bei 71,4%. Bei den Infektionen mit einem grampositiven Erreger waren 58,6% männlich, bei jenen mit einem gramnegativen Erreger 57,1%.

**mütterliche Risikofaktoren**

25 (25%) Mütter mit einem Kind mit einer GBS Infektion wiesen präpartal eine GBS Kolonisation auf. Keine Mutter hatte eine GBS Bakteriurie oder bereits ein früheres Kind mit einer GBS Infektion.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Häufigkeit mütterlicher Risikofaktoren aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern.

**Tabelle 6: Häufigkeit mütterlicher Risikofaktoren aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| mütterliche Risikofaktoren | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **vorzeitiger Blasensprung** | **Amnioninfektions-syndrom** | **mütterliches Fieber** | **pos. entzündliche Parameter** |
| **alle Patienten (n=125)** | **41 (32,8)** | **25 (20)** | **5 (4)** | **23 (18,4)** |
| **GBS** | | | | |
| **Reifgeborene (n=58)** | 10 (17,2) | 4 (6,9) | 1 (1,7) | 5 (8,6) |
| **Frühgeborene (n=42)** | 22 (52,4) | 13 (31) | 1 (2,4) | 11 (26,2) |
| **Gesamt (n=100)** | **32 (32)** | **17 (17)** | **2 (2)** | **16 (16)** |
| **E.coli** | | | | |
| **Reifgeborene (n=3)** | 0 (0) | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 0 (0) |
| **Frühgeborene (n=8)** | 5 (62,5) | 4 (50) | 1 (12,5) | 4 (50) |
| **Gesamt (n=11)** | **5 (45,5)** | **5 (45,5)** | **2 (18,2)** | **4 (36,4)** |
| **andere Erreger** | | | | |
| **Reifgeborene (n=6)** | 1 (16,7) | 2 (33,3) | 0 (0) | 2 (33,3) |
| **Frühgeborene (n=8)** | 3 (37,5) | 1 (12,5) | 1 (12,5) | 1 (12,5) |
| **Gesamt (n=14)** | **4 (28,6)** | **3 (21,4)** | **1 (7,1)** | **3 (21,4)** |
| **gram +** | | | | |
| **Reifgeborene (n=64)** | 11 (17,2) | 6 (9,4) | 1 (1,6) | 7 (10,9) |
| **Frühgeborene (n=47)** | 24 (51,1) | 13 (27,7) | 2 (4,3) | 11 (23,4) |
| **Gesamt (n=111)** | **35 (31,5)** | **19 (17,1)** | **3 (2,7)** | **18 (16,2)** |
| **gram -** | | | | |
| **Reifgeborene (n=3)** | 0 (0) | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 0 (0) |
| **Frühgeborene (n=11)** | 6 (54,5) | 5 (45,5) | 1 (9,1) | 5 (45,5) |
| **Gesamt (n=14)** | **6 (42,9)** | **6 (42,9)** | **2 (14,3)** | **5 (35,7)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Insgesamt wiesen 71% der Neugeborenen bzw. deren Mütter mindestens einen der folgenden Risikofaktoren auf: Frühgeburtlichkeit, GBS Kolonisation, AIS, vorzeitigen Blasensprung, mütterliches Fieber, positive Entzündungswerte der Mutter, GBS Bakteriurie und ein bereits frühers Kind mit einer GBS Infektion.
Bei 69,7% der GBS Infektionen, bei 81,1% der E.coli Infektionen und bei 71,4% der Infektionen mit anderen Erregern trat zumindest einer der genannten Risikofaktoren auf.

**GBS Screening**

Präpartal wiesen insgesamt 25 Frauen eine GBS Kolonisation auf. Postpartal wurde bei 29 Frauen im Cervikalabstrich eine GBS Kolonisation diagnostiziert.
69,7% der Mütter bzw. Neugeborenen mit einer GBS Infektion wiesen mindestens einen Risikofaktor auf.

### 4.5.1 Vergleich der Risikofaktoren in den verschiedenen Gruppen

Verglich man die Kinder mit einer Infektion mit einem grampositiven Erreger mit jenen mit einem gramnegativen, wiesen die Neugeborenen mit gramnegativen Keimen signifikant häufiger den Risikofaktor AIS (17,1 vs. 42,9%; p=0,036) und Frühgeburtlichkeit (42,3 vs. 78,6%; p=0,020) auf.
Beim Vergleich von GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen ergaben sich für folgende Risikofaktoren ein statistisch signifikanter Unterschied:
AIS (17,5 vs. 45,5%; p=0,041) und mütterliches Fieber (2,1 vs. 18,2%; p=0,049).
Die Unterschiede zwischen GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern, E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern und GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen waren statistisch nicht signifikant. Für das Geschlecht ergaben sich bei den Gruppenvergleichen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Odds Ratio (95% KI) und p-Werte: mütterliche Risikofaktoren im Vergleich der Keimgruppen**

| ***gram+ vs. gram-*** | **OR ( 95% KI) für gram-** | **p-Wert** | |
|---|---|---|---|
| vorzeitiger Blasensprung | 1,6 (0,5-5,1) | 0,547 | n.s |
| Amnioninfektionssyndrom | **3,6 (1,1-11,7)** | **0,036** | |
| mütterliches Fieber | 6 (0,9-39,6) | 0,097 | n.s |
| positive Entzündungsparameter | 2,9 (0,9-9,6) | 0,135 | n.s |
| Frühgeburtlichkeit | **5 (1,3-18,9)** | **0,020** | |
| ***GBS vs. E.coli*** | **OR ( 95% KI) für E.coli** | **p-Wert** | |
| vorzeitiger Blasensprung | 1,8 (0,5-6,2) | 0,503 | n.s |
| Amnioninfektionssyndrom | 4,1 (1,1-14,9) | **0,041** | |
| mütterliches Fieber | 10,9 (1,4-86,8) | **0,049** | |
| positive Entzündungsparameter | 3 (0,8-11,5) | 0,112 | n.s |
| Frühgeburtlichkeit | 3,7 (0,9-14,7) | 0,062 | n.s |
| ***GBS vs. andere Erreger*** | **OR ( 95% KI) für GBS** | **p-Wert** | |
| vorzeitiger Blasensprung | 1,2 (0,3-4) | 1,000 | n.s |
| Amnioninfektionssyndrom | 0,8 (0,2-3) | 0,711 | n.s |
| mütterliches Fieber | 0,3 (0-3,1) | 0,330 | n.s |
| positive Entzündungsparameter | 0,7 (0,2-2,8) | 0,702 | n.s |
| Frühgeburtlichkeit | 0,5 (0,2-1,7) | 0,390 | n.s |
| ***E.coli vs. andere Erreger*** | **OR ( 95% KI) für E.coli** | **p-Wert** | |
| vorzeitiger Blasensprung | 2,1 (0,4-10,9) | 0,434 | n.s |
| Amnioninfektionssyndrom | 3,1 (0,5-17,5) | 0,389 | n.s |
| mütterliches Fieber | 2,9 (0,2-36,9) | 0,565 | n.s |
| positive Entzündungsparameter | 2,1 (0,4-12,3) | 0,656 | n.s |
| Frühgeburtlichkeit | 2 (0,4-10,9) | 0,677 | n.s |
| ***GBS vs. non-GBS*** | **OR ( 95%KI) für non-GBS** | **p-Wert** | |
| vorzeitiger Blasensprung | 1,2 (0,5-3) | 0,813 | n.s |
| Amnioninfektionssyndrom | 2,3 (0,8-6,1) | 0,160 | n.s |
| mütterliches Fieber | 6,6 (1-41) | 0,055 | n.s |
| positive Entzündungsparameter | 2 (0,7-5,6) | 0,247 | n.s |
| Frühgeburtlichkeit | 2,5 (1-6,1) | 0,072 | n.s |

Abkürzungen: OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.s,nicht signifikant;

## *4.6 Klinische Manifestation*

Der mediane Wert des Fiebers lag bei 38,7°C [38-39,6] und der Mittelwert bei 38,718 °C (±0,5016). Insgesamt waren 104 (83,9%) Neugeborene klinisch septisch, davon hatten 80 (80,8%) eine GBS Infektion, 11 (100%) eine E.coli und 13 (92,9%) eine Infektion mit einem anderen Erreger.

**Meningitis**

Insgesamt hatten 4 (3,2%) Reifgeborene eine Meningitis, die bei allen Kindern von GBS verursacht wurde.

In Tabelle 8 ist die klinische Manifestation der Kinder aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern dargestellt.

**Tabelle 8: klinische Manifestation der Kinder aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| klinische Manifestation | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Tachy-kardie** | **Brady-kardie** | **Tachy-pnoe** | **Apnoen** | **Kreislauf-hypotonie** | **Hypo-thermie** | **Fieber** |
| | (n=104 ) | (n=104) | (n=73) | (n=125) | (n=126) | (n=125) | (n=125) |
| **alle Patienten** | **13 (12,5)** | **5 (4,8)** | **52 (71,2)** | **30 (24)** | **54 (43,5)** | **2(1,6)** | **14 (11,2)** |
| **GBS** | | | | | | | |
| | (n=83) | (n=83) | (n=61) | (n=100) | (n=100) | (n=100) | (n=100) |
| Reifgeborene | 4 (8,7) | 2 (4,3) | 26 (72,2) | 4 (6,9) | 16 (28,1) | 0 (0) | 10 (17,2) |
| Frühgeborene | 8 (21,6) | 0 (0) | 18 (72) | 17 (40,5) | 23 (54,8) | 0 (0) | 4 (9,5) |
| **Gesamt** | **12 (14,5)** | **2 (2,4)** | **44 (72,1)** | **21 (21)** | **39 (39,4)** | **0 (0)** | **14 (14)** |
| **E.coli** | | | | | | | |
| | (n=9) | (n=9) | (n=6) | (n=11) | (n=11) | (n=11 ) | (n=11 ) |
| Reifgeborene | 1 (33,3) | 0 (0%) | 1 (100) | 0 (0) | 1 (33,3) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene | 0 (0) | 1 (16,7) | 4 (80) | 3 (37,5) | 5 (62,5) | 2 (25) | 0 (0) |
| **Gesamt** | **1 (11,1)** | **1 (11,1)** | **5 (83,3)** | **3 (27,3)** | **6 (54,5)** | **2 (18,2)** | **0 (0)** |
| **andere Erreger** | | | | | | | |
| | (n=12 ) | (n=12) | (n=6) | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) |
| Reifgeborene | 0 (0) | 1 (16,7) | 1 (50) | 1 (16,7) | 3 (50) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene | 0 (0) | 1 (14%) | 2 (50) | 5 (62,5) | 6 (75) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Gesamt** | **0 (0)** | **2 (16,7)** | **3 (50)** | **6 (42,9)** | **9 (64,3)** | **0 (0)** | **0 (0)** |
| **gram+** | | | | | | | |
| | (n=93) | (n=93) | (n=66) | (n=111) | (n=111) | (n=111 ) | (n=111 ) |
| Reifgeborene | 4 (7,7) | 3 (5,8) | 27 (71,1) | 5 (7,8) | 19 (30,2) | 0 (0) | 10 (15,6) |
| Frühgeborene | 8 (19,5) | 1 (2,4) | 20 (71,4) | 20 (42,6) | 27 (57,4) | 0 (0) | 4 (8,5) |
| **Gesamt** | **12 (12,9)** | **4 (4,3)** | **47 (71,2)** | **25 (22,5)** | **46 (41,8)** | **0 (0)** | **14 (12,6)** |
| **gram-** | | | | | | | |
| | (n=11 ) | (n=11) | (n=7) | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) |
| Reifgeborene | 1 (33,3) | 0 (0) | 1 (100) | 0 (0) | 1 (33,3) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene | 0 (0) | 1 (12,5) | 4 (66,7) | 5 (45,5) | 7 (63,6) | 2 (18,2) | 0 (0) |
| **Gesamt** | **1 (9,1)** | **1 (9,1)** | **5 (71,4)** | **5 (35,7)** | **8 (57,1)** | **2 (14,3)** | **0 (0)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

### 4.6.1 Vergleich der klinischen Manifestation in den verschiedenen Gruppen

Verglich man die Kinder in den verschieden Gruppen, ergaben sich kaum signifikante Unterschiede bezüglich der Klinik. Signifikante Unterschiede ergaben sich lediglich bei der Hypothermie. Diese fand man beim Vergleich von Infektionen

mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern (0 vs. 14,3%, p=0,012), GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen (0 vs. 18,2%, p=0,009) und GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen (0 vs. 8%, p=0,039).

**Meningitis**

Auch für die Meningitis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der verschiedenen Gruppen (Ergebnisse siehe Anhang).

## *4.7 Therapie*

Die mediane Antibiotikagabe war in allen Gruppen 10 Tage.

Tabelle 9 zeigt die Therapie der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern.

**Tabelle 9: Therapie der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| Therapie | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **maschinelle Beatmung/ CPAP** | **HFO** | **Surfactant** | **NO** | **Immun-globuline** | **Katechol-amine** |
| | (n=124) | (n=124) | (n=124) | (n=124) | (n=125) | (n=125) |
| **alle Patienten** | **87 (70,2)** | **10 (8,1)** | **53 (43,1)** | **9 (7,3)** | **26 (21)** | **54 (43,5)** |
| **GBS** | | | | | | |
| | (n=99) | (n=99) | (n=98) | (n=98) | (n=99) | (n=100) |
| Reifgeborene (n=58) | 29 (50,9) | 5 (8,8) | 12 (21,4) | 7 (12,5) | 10 (17,5) | 16 (28,1) |
| Frühgeborene(n=42) | 37 (88,1) | 2 (4,8) | 26 (61,9) | 1 (2,4) | 9 (21,4) | 23 (54,8) |
| **Gesamt** | **66 (66,7)** | **7 (7,1)** | **38 (38,8)** | **8 (8,2)** | **19 (19,2)** | **39 (39,4)** |
| **E.coli** | | | | | | |
| | (n=11) | (n=11) | (n=11) | (n=11) | (n=11) | (n=11) |
| Reifgeborene (n=3) | 2 (66,7) | 0 (0%) | 1 (33,3) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (33,3) |
| Frühgeborene (n=8) | 8 (100) | 2 (25) | 7 (87,5 | 0 (0) | 2 (25) | 5 (62,5) |
| **Gesamt (n=11)** | **10 (90,9)** | **2 (18,2)** | **8 (72,7)** | **0 (0)** | **2 (18,2)** | **6 (54,5)** |
| **andere Erreger** | | | | | | |
| | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) |
| Reifgeborene (n=6) | 4 (66,7) | 0 (0%) | 1 (16,7) | 0 (0%) | 3 (50) | 3 (50) |
| Frühgeborene (n=8) | 7 (87,5) | 1 (12,5) | 6 (75) | 1 (12,5) | 2 (25) | 6 (75) |
| **Gesamt (n=14)** | **11(78,6)** | **1 (7,1)** | **7 (50)** | **1 (7,1)** | **5 (35,7)** | **9 (64,3)** |
| **gram+** | | | | | | |
| | (n=110) | (n=110) | (n=109) | (n=110) | (n=110) | (n=111) |
| Reifgeborene (n=64) | 33 (52,4) | 5 (7,9) | 13 (21) | 7 (11,3) | 13 (20,6) | 19 (30,2) |
| Frühgeborene (n=47) | 42 (89,4) | 3 (6,4) | 30 (63,8) | 2 (4,3) | 11 (23,4) | 27 (57,4) |
| **Gesamt (n=111)** | **75 (68,2)** | **8 (7,3)** | **43 (39,4)** | **9 (8,3)** | **24 (21,8)** | **46 (41,8)** |
| **gram-** | | | | | | |
| | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) | (n=14) |
| Reifgeborene (n=3) | 2 (66,7) | 0 (0) | 1 (33,3) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (33,3) |
| Frühgeborene (n=11) | 10 (90,9) | 2 (18,2) | 9 (81,8) | 0 (0) | 2 (18,2) | 7 (63,6) |
| **Gesamt (n=14)** | **12 (85,7)** | **2 (14,3)** | **10 (71,4)** | **0 (0)** | **2 (14,3)** | **8 (57,1)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Abkürzungen: HFO, Hochfrequenzoszillation; NO, Stickoxid;

In Tabelle 10 sind Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Gesamtbeatmungsdauer und die initiale Beatmung der Kinder mit einem GA von 33-36 Wochen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern aufgelistet.

**Tabelle 10: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Gesamtbeatmungsdauer und der initiale Beatmung (33-36 Wochen) aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| Beatmung | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Gesamtbeatmungsdauer (Tage) | | | initiale Beatmung |
| | Gesamt | Frühgeborene | Reifgeborene | 33-36 Woche |
| **GBS** | | | | |
| | (n=94) | (n=38) | (n=56) | (n=24) |
| Mittelwert | 6,7 | 12,13 | 3,02 | 4,96 |
| Median | 4 | 7 | 0,5 | 6,5 |
| Standardabweichung | 11,441 | 15,921 | 4,079 | 3,25 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maximum | 64 | 64 | 17 | 10 |
| **E.coli** | | | | |
| | (n=9) | (n=6) | (n=3) | (n=2) |
| Mittelwert | 12,78 | 16,5 | 5,33 | 8,5 |
| Median | 8 | 8,5 | 4 | 8,5 |
| Standardabweichung | 13,718 | 15,372 | 6,11 | 0,707 |
| Minimum | 0 | 7 | 0 | 8 |
| Maximum | 46 | 46 | 12 | 9 |
| **andere Erreger** | | | | |
| | (n=14) | (n=8) | (n=6) | (n=3) |
| Mittelwert | 15,29 | 24,38 | 3,17 | 6 |
| Median | 5 | 7 | 2,5 | 6 |
| Standardabweichung | 30,006 | 37,947 | 4,07 | 2 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Maximum | 114 | 114 | 11 | 8 |
| **gram+** | | | | |
| | (n=105) | (n=43) | (n=62) | (n=27) |
| Mittelwert | 6,9 | 12,47 | 3,03 | 5,07 |
| Median | 4 | 7 | 1 | 6 |
| Standardabweichung | 11,329 | 15,5 | 4,045 | 3,125 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maximum | 64 | 64 | 17 | 10 |
| **gram-** | | | | |
| | (n=12) | (n=9) | (n=3) | (n=2) |
| Mittelwert | 19,58 | 24,33 | 5,33 | 8,5 |
| Median | 8 | 8 | 4 | 8,5 |
| Standardabweichung | 32,2 | 36,259 | 6,11 | 0,707 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Maximum | 114 | 114 | 12 | 9 |

Tabelle 11 liefert einen Überblick über die Dauer der Sauerstofftherapie und Sauerstoffmenge (%) aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern.

**Tabelle 11: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Tage mit Sauerstoff und der Sauerstoffmenge (max%) aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| Sauerstoff | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Sauerstoff (Tage) | | | Sauerstoff (max%) |
| | Gesamt | Frühgeborene | Reifgeborene | Gesamt |
| **GBS** | | | | |
| | (n=76) | (n=30) | (n=46) | (n=65) |
| Mittelwert | 8,63 | 16,6 | 3,43 | 56,85 |
| Median | 2 | 8 | 1 | 50 |
| Standardabweichung | 16,759 | 23,889 | 5,512 | 28,803 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 24 |
| Maximum | 86 | 86 | 24 | 100 |
| **E.coli** | | | | |
| | (n=6) | (n=5) | (n=1) | (n=9) |
| Mittelwert | 13,83 | 14,4 | 11 | 70,89 |
| Median | 9 | 8 | 11 | 70 |
| Standardabweichung | 12,922 | 14,363 | | 30,118 |
| Minimum | 7 | 7 | 11 | 28 |
| Maximum | 40 | 40 | 11 | 100 |
| **andere Erreger** | | | | |
| | (n=11) | (n=7) | (n=4) | (n=10) |
| Mittelwert | 26,18 | 38,57 | 4,5 | 46,67 |
| Median | 6 | 8 | 2,5 | 40 |
| Standardabweichung | 44,598 | 53,037 | 4,359 | 21,881 |
| Minimum | 2 | 4 | 2 | 30 |
| Maximum | 142 | 142 | 11 | 100 |
| **gram+** | | | | |
| | (n=85) | (n=35) | (n=50) | (n=75) |
| Mittelwert | 9,36 | 17,71 | 3,52 | 55,4 |
| Median | 2 | 8 | 1 | 40 |
| Standardabweichung | 17,762 | 24,808 | 5,399 | 28,273 |
| Minimum | 0 | 0 | 0 | 24 |
| Maximum | 86 | 86 | 24 | 100 |
| **gram-** | | | | |
| | (n=8) | (n=7) | (n=1) | (n=11) |
| Mittelwert | 19,58 | 31,43 | 11 | 67,09 |
| Median | 8 | 8 | 11 | 60 |
| Standardabweichung | 32,2 | 50,246 | | 28,585 |
| Minimum | 0 | 6 | 11 | 28 |
| Maximum | 114 | 142 | 11 | 100 |

**Intrapartale Antibiotikaprophylaxe**

Insgesamt erhielten 28 (22,4%) Mütter intrapartal eine Antibiotikagabe, davon hatten 24 Kinder eine GBS Infektion und 4 eine E.coli Infektion. Von diesen 28 Kindern waren 50% früh geboren.

Bei 25 Müttern wurde präpartal eine GBS Kolonisation (positives GBS Screening) diagnostiziert, 15 (60%) dieser Frauen erhielten während der Geburt ein Antibiotikum, 20% der Kinder dieser Mütter waren früh geboren.

Bei den Kindern mit einem GA < 28 Wochen erhielten 60 % der Mütter eine IAP, bei einem GA von 28-32 Wochen 17,6 %, bei einem GA von 33-36 Wochen 16,1% und bei den Reifgeborenen 21,9%.

Bei allen Kindern, bei denen eine Infektion mit einem anderen Erreger diagnostiziert wurde, erhielt keine Mutter während der Geburt eine IAP.

### 4.7.1 Vergleich der Therapie in den verschiedenen Gruppen

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Therapie mit Surfactant und zwar beim Vergleich von Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern (39,4 vs. 71,4%; p=0,042; OR 4; 95%KI 1,2-13,4). Für die maschinelle Beatmung (inkl. CPAP), HFO, NO- und Immunglobulin-Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede in den Gruppenvergleichen.

Betrachtete man die Gesamtbeatmungsdauer ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für folgende Gegenüberstellungen: Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern (Median 4 vs. 8 T, p=0,025), GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen (Median 4 vs. 8 T, p=0,019) und GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen (Median 4 vs. 7 T, p=0,030). Die initiale Beatmung der Frühgeborenen (GA 33-36 Wochen) unterschied sich in den Gruppenvergleichen nicht signifikant.

Statistische Signifikanz zeigte sich bei der Anzahl der Tage mit Sauerstoff bei folgenden Vergleichen: Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern (Median 2 vs. 8 T, p=0,012), GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen (Median 2 vs. 9 T, p=0,031), GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern (Median 2 vs. 6 T, p=0,019) und GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen (Median 2 vs. 8 T, p=0,003).

Für die Sauerstoffmenge (in %) lieferte die statistische Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Ergebnisse der statistischen Auswertung siehe Anhang).

**Intrapartale Antibiotikaprophylaxe**

Die Unterschiede waren sowohl zwischen GBS Infektionen und Infektionen mit anderen Erregern (24,7 vs. 0%) als auch zwischen E.coli Infektionen und Infektionen mit anderen Erregern (36,4 vs. 0%) statistisch signifikant mit p-Werten von 0,037 und 0,026 (siehe Anhang).

## *4.8 Laborparameter*

**CRP**

Bei den CRP-Werten waren am 1.Lebenstag von 40 Kindern, am 2. Lebenstag von 65 Kindern und am 3. Lebenstag von 30 Kindern vollständige Daten vorhanden.

Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der CRP-Werte der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

**Tabelle 12: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der CRP- Werte der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| CRP (mg/l) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **GBS** | **E.coli** | **andere Erreger** | **gram+** | **gram-** | **alle Patienten** |
| **1.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=35) | (n=2) | (n=3) | (n=38) | (n=2) | (n=40) |
| Mittelwert | 38,129 | 50,2 | 56,533 | 39,582 | 50,2 | 40,113 |
| Median | 25 | 50,2 | 44 | 26,15 | 50,2 | 26,15 |
| Standardabweichung | 61,4892 | 49,2146 | 37,2179 | 59,7874 | 49,2146 | 58,8117 |
| Minimum | 1 | 15,4 | 27,2 | 1 | 15,4 | 1 |
| Maximum | 359 | 85 | 98,4 | 359 | 85 | 359 |
| **2.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=52) | (n=6) | (n=7) | (n=56) | (n=9) | (n=65) |
| Mittelwert | 40,862 | 28,983 | 32,629 | 40,33 | 29,844 | 38,878 |
| Median | 29,1 | 17,5 | 16 | 28 | 17 | 24 |
| Standardabweichung | 31,8517 | 28,8333 | 35,6421 | 31,9208 | 31,007 | 31,7671 |
| Minimum | 2 | 3 | 6,2 | 2 | 3 | 2 |
| Maximum | 125 | 74,9 | 88,8 | 125 | 80 | 125 |
| **3.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=24) | (n=4) | (n=2) | (n=26) | (n=4) | (n=30) |
| Mittelwert | 39,308 | 17,925 | 52 | 40,285 | 17,925 | 37,303 |
| Median | 22,6 | 12,85 | 52 | 26,6 | 12,85 | 22,6 |
| Standardabweichung | 36,1433 | 14,6591 | 33,9411 | 35,4938 | 14,6591 | 34,1765 |
| Minimum | 6 | 7 | 28 | 6 | 7 | 6 |
| Maximum | 152 | 39 | 76 | 152 | 39 | 152 |

**Leukozytenzahl**

Bei den Leukozytenzahlen waren am 1.Lebenstag von 59 Kindern, am 2.Lebenstag von 56 Kindern und am 3. Lebenstag von 25 Kindern vollständige Daten vorhanden.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Leukozytenzahl der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern.

**Tabelle 13: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Leukozytenzahl der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| Leukozytenzahl (µL) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **GBS** | **E.coli** | **andere Erreger** | **gram+** | **gram-** | **alle Patienten** |
| **1.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=48) | (n=3) | (n=8) | (n=56) | (n=3) | (n=59) |
| Mittelwert | 15889,79 | 7033,33 | 20950 | 16612,68 | 7033,33 | 16125,59 |
| Median | 13800 | 2400 | 13800 | 13800 | 2400 | 13700 |
| Standardabweichung | 11145,16 | 8111,925 | 23390,72 | 13378,1 | 8111,925 | 13284,97 |
| Minimum | 2800 | 2300 | 3500 | 2800 | 2300 | 2300 |
| Maximum | 50600 | 16400 | 75500 | 75500 | 16400 | 75500 |
| **2.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=46) | (n=6) | (n=4) | (n=49) | (n=7) | (n=56) |
| Mittelwert | 19756,63 | 14033,33 | 14350 | 19581,73 | 12985,71 | 18757,23 |
| Median | 17400 | 17250 | 15050 | 17300 | 15900 | 16900 |
| Standardabweichung | 17320,25 | 6857,308 | 5852,919 | 16799,88 | 6846,028 | 16008,53 |
| Minimum | 2660 | 3500 | 6700 | 2660 | 3500 | 2660 |
| Maximum | 100000 | 19900 | 20600 | 100000 | 19900 | 100000 |
| **3.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=19) | (n=3) | (n=3) | (n=21) | (n=4) | (n=25) |
| Mittelwert | 17653,68 | 12533,33 | 72666,67 | 23448,57 | 24650 | 23640,8 |
| Median | 15190 | 14200 | 61000 | 16250 | 14950 | 15700 |
| Standardabweichung | 10515,38 | 4252,45 | 34034,3 | 23240,24 | 24480,81 | 22917,38 |
| Minimum | 1800 | 7700 | 46000 | 1800 | 7700 | 1800 |
| Maximum | 49400 | 15700 | 111000 | 111000 | 61000 | 111000 |

## IT-Ratio

Bei der IT-Ratio waren am 1.Lebenstag von 42 Kindern, am 2. Lebenstag von 40 Kindern und am 3. Lebenstag von 10 Kindern vollständge Daten vorhanden. Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der IT-Ratio der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern sind in Tabelle 14 aufgelistet.

**Tabelle 14: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der IT-Ratio der Neugeborenen am 1., 2. und 3. Lebenstag aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| IT-Ratio | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **GBS** | **E.coli** | **andere Erreger** | **gram+** | **gram-** | **alle Patienten** |
| **1.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=33) | (n=1) | (n=8) | (n=41) | (n=1) | (n=42) |
| Mittelwert | 0,273 | 0,37 | 0,2925 | 0,2768 | 0,37 | 0,279 |
| Median | 0,23 | 0,37 | 0,225 | 0,23 | 0,37 | 0,24 |
| Standardabweichung | 0,16255 | | 0,17871 | 0,16367 | | 0,1623 |
| Minimum | 0,04 | 0,37 | 0,11 | 0,04 | 0,37 | 0,04 |
| Maximum | 0,63 | 0,37 | 0,6 | 0,63 | 0,37 | 0,63 |
| **2.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=33) | (n=5) | (n=2) | (n=34) | (n=6) | (n=40) |
| Mittelwert | 0,2915 | 0,226 | 0,16 | 0,2865 | 0,2217 | 0,2768 |
| Median | 0,24 | 0,21 | 0,16 | 0,24 | 0,205 | 0,24 |
| Standardabweichung | 0,15549 | 0,13483 | 0,05657 | 0,15591 | 0,12106 | 0,15165 |
| Minimum | 0,06 | 0,04 | 0,12 | 0,06 | 0,04 | 0,04 |
| Maximum | 0,61 | 0,4 | 0,2 | 0,61 | 0,4 | 0,61 |
| **3.Lebenstag** | | | | | | |
| | (n=6) | (n=2) | (n=2) | (n=7) | (n=3) | (n=10) |
| Mittelwert | 0,355 | 0,145 | 0,415 | 0,3457 | 0,2767 | 0,325 |
| Median | 0,325 | 0,145 | 0,415 | 0,29 | 0,16 | 0,27 |
| Standardabweichung | 0,20167 | 0,02121 | 0,17678 | 0,18573 | 0,22855 | 0,18899 |
| Minimum | 0,08 | 0,13 | 0,29 | 0,08 | 0,13 | 0,08 |
| Maximum | 0,59 | 0,16 | 0,54 | 0,59 | 0,54 | 0,59 |

## Thrombozyten

Insgesamt hatten 8 Neugeborene (6,4%) eine Thrombozytopenie, davon hatten 6 (6%) eine GBS Infektion (3 RG, 3 FG) und 2 (14,3%) eine Infektion mit einem anderen Erreger (beide waren FG).

### 4.8.1 Vergleich der Laborparameter in den verschiedenen Gruppen

Signifikanz zeigte sich beim Vergleich GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern bei der Leukozytenzahl am 3.LT (Median 15190 vs. 61000, p=0,009). Ansonsten ergaben sich beim Vergleich der verschiedenen Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Anhang).

**Thrombozyten**

Hinsichtlich Thrombozytopenie ergaben sich keine signifkanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

## *4.9 Morbiditäten und Komplikationen*

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten von respiratorischen Morbiditäten der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern.

**Tabelle 15: Respiratorische Morbiditäten der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| respiratorische Morbiditäten | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **RDS** | **Pneumonie** | **Pneumo-thorax** | **PPHN** | **Lungen-blutung** |
| **alle Patienten (n=125)** | **38 (30,4)** | **13 (10,4)** | **5 (4)** | **10 (8)** | **10 (8)** |
| **GBS** | | | | | |
| Reifgeborene (n=58) | 5 (8,6) | 10 (17,2) | 5 (8,6) | 7 (12,1) | 4 (6,9) |
| Frühgeborene (n=42) | 21 (50) | 1 (2,4) | 0 (0) | 2 (4,8) | 5 (11,9) |
| **Gesamt (n=100)** | **26 (26)** | **11 (11)** | **5 (5)** | **9 (9)** | **9 (9)** |
| **E.coli** | | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 1 (33,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=8) | 5 (62,5) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12,5) | 0 (0) |
| **Gesamt (n=11)** | **6 (54,5)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **1 (9,1)** | **0 (0)** |
| **andere Erreger** | | | | | |
| Reifgeborene (n=6) | 1 (16,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (16,7) |
| Frühgeborene (n=8) | 5 (62,5) | 2 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Gesamt (n=14)** | **6 (42,9)** | **2 (14,3)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **1 (7,1)** |
| **gram+** | | | | | |
| Reifgeborene (n=64) | 6 (9,4) | 10 (15,6) | 5 (7,8) | 7 (10,9) | 5 (7,8) |
| Frühgeborene (n=47) | 24 (51,1) | 2 (4,3) | 0 (0) | 2 (4,3) | 5 (10,6) |
| **Gesamt (n=111)** | **30 (27)** | **12 (10,8)** | **5 (4,5)** | **9 (8,1)** | **10 (9)** |
| **gram-** | | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 1 (33,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=11) | 7 (63,6) | 1 (9,1) | 0 (0) | 1 (9,1) | 0 (0) |
| **Gesamt (n=14)** | **8 (57,1)** | **1 (7,1)** | **0 (0)** | **1 (7,1)** | **0 (0)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Abkürzungen: RDS, Respiratorisches Distress Syndrom; PPHN, primärer pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen;

Tabelle 16 stellt die neurologischen Komplikationen der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern dar.

**Tabelle 16: Neurologische Komplikationen der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| neurologische Komplikationen | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Krampf-anfall** | **PVL** | **I/PVH** | **HIE** |
| **alle Patienten (n=125)** | **7 (5,6)** | **3 (2,4)** | **22(17,6)** | **5 (4)** |
| **GBS** | | | | |
| Reifgeborene (n=58) | 4 (7) | 0 (0) | 3 (5,2) | 1 (1,7) |
| Frühgeborene (n=42) | 0 (0) | 1 (2,4) | 10 (23,8) | 2 (4,8) |
| **Gesamt (n=100)** | **4 (4)** | **1 (1)** | **13 (13)** | **3 (3)** |
| **E.coli** | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (66,7) | 1 (33,3) |
| Frühgeborene (n=8) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (25) | 0 (0) |
| **Gesamt (n=11)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **4 (36,4)** | **1 (9,1)** |
| **andere Erreger** | | | | |
| Reifgeborene (n=6) | 1 (16,7) | 0 (0) | 1 (16,7) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=8) | 2 (25) | 2 (25) | 4 (50) | 1 (12,5) |
| **Gesamt (n=14)** | **3 (21,4)** | **2 (14,3)** | **5 (35,7)** | **1 (7,1)** |
| **gram+** | | | | |
| Reifgeborene (n=64) | 5 (7,8) | 0 (0) | 4 (6,3) | 1 (1,6) |
| Frühgeborene (n=47) | 1 (2,1) | 2 (4,3) | 11 (23,4) | 3 (6,4) |
| **Gesamt (n=111)** | **6 (5,4)** | **2 (1,8)** | **15(13,5)** | **4 (3,6)** |
| **gram-** | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (66,7) | 1 (33,3) |
| Frühgeborene (n=11) | 1 (9,1) | 1 (9,1) | 5 (45,5) | 0 (0) |
| **Gesamt (n=14)** | **1 (7,1)** | **1 (7,1)** | **7 (50)** | **1 (7,1)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Abkürzungen: PVL,periventrikuläre Leukomalazie; I/PVH, intra-/periventrikuläre Hämorrhagie; HIE, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie;

In Tabelle 17 sind die Häufigkeiten von Multiorganbeteiligungen der Neugeborenen dargestellt.

**Tabelle 17: Multiorganbeteiligung der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachendnen Erregern**

| Multiorganbeteiligung | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **septischer Schock** | **MOV** | **DIC** | **NINS** |
| **alle Patienten (n=125)** | **5 (4)** | **1 (8)** | **2 (1,6)** | **7 (5,6)** |
| **GBS** | | | | |
| Reifgeborene (n=58) | 2 (3,4) | 0 (0) | 1 (1,7) | 4 (6,9) |
| Frühgeborene (n=42) | 1 (2,4) | 1 (2,4) | 1 (2,4) | 1 (2,4) |
| **Gesamt (n=100)** | **3 (3)** | **1 (1)** | **2 (2)** | **5 (5)** |
| **E.coli** | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=8) | 2 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12,5) |
| **Gesamt (n=11)** | **2 (18,2)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **1 (9,1)** |
| **andere Erreger** | | | | |
| Reifgeborene (n=6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12,5) |
| **Gesamt (n=14)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **1 (7,1)** |
| **gram+** | | | | |
| Reifgeborene (n=64) | 2 (3,1) | 0 (0) | 1 (1,6) | 4 (6,3) |
| Frühgeborene (n=47) | 1 (2,1) | 1 (2,1) | 1 (2,1) | 2 (4,3) |
| **Gesamt (n=111)** | **3 (2,7)** | **1 (0,9)** | **2 (1,8)** | **6 (5,4)** |
| **gram-** | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=11) | 2 (18,2) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9,1) |
| **Gesamt (n=14)** | **2 (14,3)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **1 (7,1)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Abkürzungen: MOV,Multiorganversagen; DIC, disseminierte intravasale Gerinnung; NINS= Niereninsuffizienz

### 4.9.1 Vergleich der Morbiditäten & Komplikationen in den verschiedenen Gruppen

**Respiratorische Morbiditäten**

Die Neugeborenen mit einer Infektion mit einem grampositiven Erreger unterschieden sich von jenen mit einem gramnegativen Erreger bei der Häufigkeit eines RDS (27 vs. 57,1%) mit einem p-Wert von 0,030 und einer OR für gramnegative Erreger von 3,6 (95%KI 1,2-11,2).

**Neurologische Komplikationen**

Bei der I/PVH unterschieden sich die Kinder mit einem grampositiven Erreger (13,5%) von jenen mit einem gramnegativen Erreger (50%) signifikant. Der p-Wert lag bei 0,003 und die OR für gramnegative Erreger bei 6,4 (95%KI 2-20,8). Auch beim Vergleich von GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern (13 vs. 35,7%; p=0,045; OR 0,3; 95%KI 0,1-0,9) und GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen (13 vs. 36%; p=0,015; OR 0,2; 95%KI 0,1-0,7) ergaben sich für die I/PVH signifikante Unterschiede. Beim Vergleich von GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern ergaben sich noch zusätzlich signifikante Unterschiede bei der PVL (1 vs. 14,3%; p=0,039; OR 0,1; 95%KI 0-0,7) und beim Krampfanfall (4 vs. 21,4%; p=0,039; OR 0,2; 95%KI 0-0,8).

**Multiorganbeteiligung**

Bei der Multiorganbeteiligung ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppenvergleichen (siehe Anhang).

## *4.10 Mortalität im Zusammenhang mit der EOS*

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Mortalität im Zusammenhang mit der EOS. Die Gesamtmortalität lag bei 7,2%. Die Mortalität von Frühgeborenen lag bei 13,8%, von Reifgeborenen bei 1,5% und von VLBW Kindern bei 28,6%.

**Tabelle 18: Mortalität im Zusammenhang mit der EOS aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| Mortalität | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Alle Todesfälle | Todeszeitpunkt | | | |
| | | 0-3 T | 4-7 T | 8-14 T | > 14 T |
| Reifgeborene (n=67) | 1 (1,5) | 1 (100) | 0(0) | 0(0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=58) | 8 (13,8) | 5 (62,5) | 1 (12,5 | 0(0) | 2 (25) |
| **alle Patienten (n=125)** | **9 (7,2)** | **6 (66,7)** | **1 (11,1)** | **0(0)** | **2 (22,2)** |
| **GBS** | | | | | |
| Reifgeborene (n= 58) | 1 (1,7) | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=42) | 5 (11,9) | 3 (60) | 1 (20) | 0 (0) | 1 (20) |
| **Gesamt n=100** | **6 (6)** | **4 (66,7)** | **1 (16,7)** | **0 (0)** | **1 (16,7)** |
| **E.coli** | | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=8) | 2 (25) | 2 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Gesamt n=11** | **2 (18,2)** | **2 (100)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **0 (0)** |
| **andere Erreger** | | | | | |
| Reifgeborene (n=6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=9) | 1 (12,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) |
| **Gesamt n=15** | **1 (7,1)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **1 (100)** |
| **gram+** | | | | | |
| Reifgeborene (n=64) | 1 (1,6) | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=47) | 6 (12,8) | 3 (50) | 1 (16,7) | 0 (0) | 2 (33,3) |
| **Gesamt (n=111)** | **7 (6,3)** | **4 (57,1)** | **1 (14,3)** | **0 (0)** | **2 (28,6)** |
| **gram-** | | | | | |
| Reifgeborene (n=3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frühgeborene (n=11) | 2 (18,2) | 2 (18,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Gesamt (n=14)** | **2 (14,3)** | **2 (100)** | **0 (0)** | **0 (0)** | **0 (0)** |

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

### 4.10.1 Vergleich der Mortalität in den verschiedenen Gruppen

Im Vergleich der Gruppen ergaben sich für die Mortalität insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Anhang).

## *4.11 Aufenthaltsdauer*

In Tabelle 19 wurden der Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Aufenthaltsdauer der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern berechnet.

**Tabelle 19: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Aufenthaltsdauer der Neugeborenen aufgeteilt nach EOS verursachenden Erregern**

| Aufenthaltsdauer | | |
|---|---|---|
| | **Mittelwert (Standardabweichung)** | **Median [Minimum-Maximum]** |
| **GBS** | | |
| Reifgeborene (n=57) | 13,84 (±7,36) | 11 [5-38] |
| Frühgeborene (n=39) | 42,51 (±34,062) | 29 [4-131] |
| **Gesamt (n=96)** | **25,49 (±26,389)** | **15 [4-131]** |
| **E.coli** | | |
| Reifgeborene (n=3) | 16,33 (±1,155) | 17 [15-17] |
| Frühgeborene (n=6) | 45,83 (±27,309) | 41 [17-90] |
| **Gesamt (n=9)** | **36 (±26,153)** | **22 [15-90]** |
| **andere Erreger** | | |
| Reifgeborene (n=6) | 13,67 (±5,164) | 12,5 [8-22] |
| Frühgeborene (n=8) | 48,43 (±47,201) | 27 [24-153] |
| **Gesamt (n=14)** | **32,38 (±38,084)** | **24 [8-153]** |
| **gram+** | | |
| Reifgeborene (n=64) | 13,83 (±7,147) | 11 [5-38] |
| Frühgeborene (n=47) | 40,93 (±32,785) | 26 [4-131] |
| **Gesamt (n=111)** | **24,82 (±25,277)** | **15 [4-131]** |
| **gram-** | | |
| Reifgeborene (n=3) | 16,33 (±1,155) | 17 [15-17] |
| Frühgeborene (n=11) | 56,89 (±42,404) | 42 [17-153] |
| **Gesamt (n=14)** | **46,75 (±40,551)** | **35,5 [15-153]** |

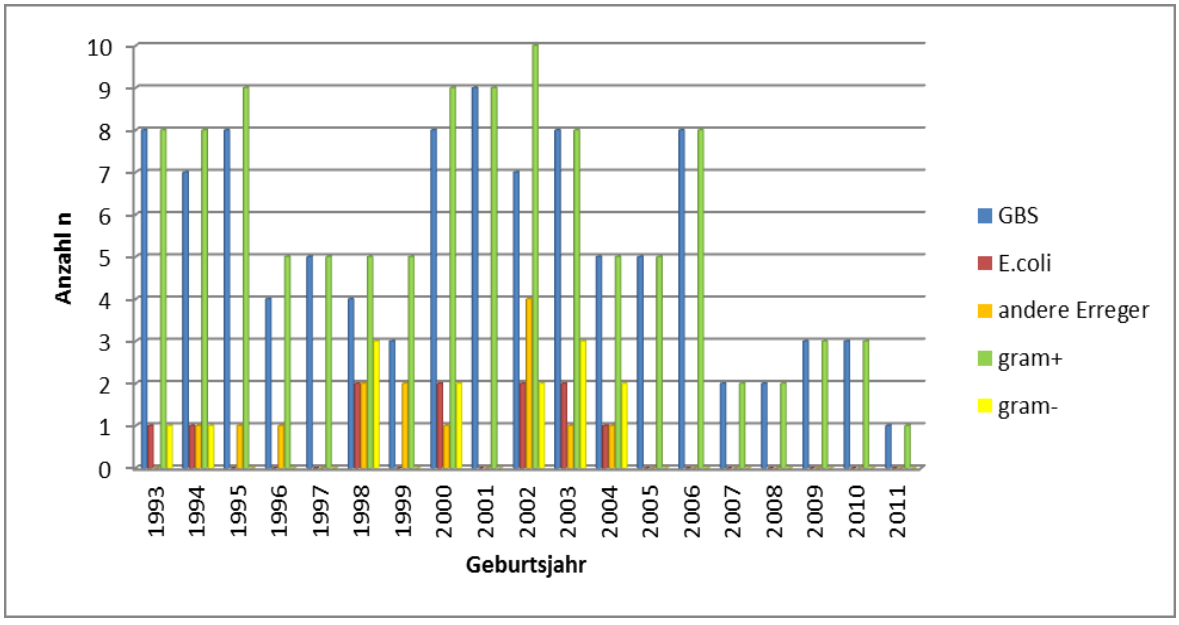
### 4.11.1 Vergleich der Aufenthaltsdauer in den verschiedenen Gruppen

In der Aufenthaltsdauer unterschieden sich Neugeborene mit einem grampositiven vs. einem gramnegativen Erreger (Median 15 vs. 35,5 T, p=0,004) signifikant. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch im Vergleich GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen (Median 15 vs. 22 T, p=0,039) und GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen (Median 15 vs. 23 T, p=0,023).

## *4.12 Häufigkeit der Infektionen nach Geburtsjahr*

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Erreger in den letzten Jahren.

**Abbildung 4: Häufigkeit der verschiedenen Erreger in den letzten Jahren**




Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang von GBS Infektionen und Infektionen mit grampositiven Erregern über den Untersuchungszeitraum (p=0,014 und 0,006). Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson lagen bei -0,601 und -0,553.

## *4.13 Zusammenfassung der Ergebnisse im Gruppenvergleich*

In diesem Kapitel sind die wichtigsten Ergebnisse nochmals zusammengefasst.

### 4.13.1 Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern

Im Vergleich zeigten sich folgende signifikanten Unterschiede:

- Gestationsalter (Median 38 vs. 31,5 W; p=0,000)
- Geburtsgewicht (Median 3110 vs. 1778 g; p=0,004)
- Frühgeburtlichkeit (42,3 vs. 78,6%; p=0,020; OR 5; 95%KI 1,3-18,9)
- Apgar nach 5 min (Median 9 vs. 8; p=0,010)
  Apgar nach 10 min (Median 10 vs. 8; p=0,014)
- Mütterliche Risikofaktoren:
  AIS (17,1 vs. 42,9%;p=0,036; OR 3,6; 95%KI 1,1-11,7)
- Klinische Manifestation:
  Hypothermie (0 vs. 14,3%; p=0,012)
- Therapie:
  Surfactant (39,4 vs. 71,4%; p=0,042; OR 4; 95%KI 1,2-13,4)
  Gesamtbeatmungsdauer (Median 4 vs.8 T; p=0,025)
  Dauer der Sauerstofftherapie (Median 2 vs. 8 T; p=0,012)
- Morbiditäten und Komplikationen:
  (I)RDS (27 vs. 57,1%; p=0,030, OR 3,6; 95%KI 1,2-11,2 )
  I/PVH (13,5 vs. 50%; p=0,003; OR 6,4; 95%KI 2-20,8)
- Aufenthaltsdauer (Median 15 vs. 35,5 T; p=0,004)

### 4.13.2 GBS Infektionen vs. E. coli Infektionen

Im Vergleich GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen ergaben sich folgende signifikanten Unterschiede:

- Gestationsalter (Median 38 vs. 32 W; p=0,005)
- Geburtsgewicht (3095 vs. 1836 g; p=0,031)
- Apgar nach 5 min (Median 9 vs. 8; p=0,025)
  Apgar nach 10 min (Median 10 vs. 8; p=0,024)
- Mütterliche Risikofaktoren:
  AIS (17,5 vs. 45,5%; p=0,041; OR 4,1; 95%KI 1,1-14,9)
  mütterliches Fieber (2,1 vs. 18,2%; p=0,049; OR 10,9; 95%KI 1,4-86,8)
- Klinische Manifestation:
  Hypothermie (0 vs. 18,2%; p=0,009)
- Therapie:
  Gesamtbeatmungsdauer (Median 4 vs. 8 T; p=0,019)
  Dauer der Sauerstofftherapie (Median 2 vs. 9 T; p=0,031)
- Aufenthaltsdauer (Median 15 vs. 22 T; p=0,039)

### 4.13.3 GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern

Stellt man die Kinder mit einer GBS Infektion jenen mit einer Infektion mit einem anderen Erreger gegenüber, ergaben sich folgende signifikanten Unterschiede:

- Therapie:
  Dauer der Sauerstofftherapie (Median 2 vs. 6 T; p=0,019)
- Laborparameter:
  Leukozyten 3.LT (Median 15190 vs. 61000; p=0,009)
- Morbiditäten und Komplikationen:
  Krampfanfall (4 vs. 21,4%; p=0,039; OR 0,2; 95%KI 0-0,8)
  PVL (1 vs. 14,3%; p=0,039, OR 0,1; 95%KI 0-0,7)
  I/PVH (13 vs. 35,7%; p=0,045; OR 0,3; 95%KI 0,1-0,9)
- IAP (24,7 vs. 0%; p=0,037)

### 4.13.4 E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern

Beim Vergleich E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern zeigte sich folgender signifikanter Unterschied:

- IAP (36,4 vs. 0%; p=0,026)

### 4.13.5 GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen

Folgende signifikanten Unterschiede ergaben sich beim Vergleich von GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen:

- Gestationsalter (Median 38 vs. 35 W; p=0,035)
- Geburtsgewicht (3095 vs. 2240 g; p=0,022)
- Apgar nach 5 min (Median 9 vs. 8; p=0,034)
- Klinische Manifestation:
  Hypothermie (0 vs. 8%; p=0,039)
- Therapie:
  Gesamtbeatmungsdauer (Median 4 vs. 7 T; p=0,030)
  Dauer der Sauerstofftherapie (Median 2 vs. 8 T; p=0,003)
- Morbiditäten und Komplikationen:
  I/PVH (13 vs. 36%; p=0,015; OR 0,2; 95%KI 0,1-0,7)
- Aufenthaltsdauer (Median 15 vs. 23 T; p=0,023)

# 5 Diskussion

Die EOS ist ein viel diskutiertes Thema in der Literatur.
Es existieren aber einige unterschiedliche Definitionen der EOS: Einerseits variiert die zeitliche Grenze zwischen EOS und LOS, die Grenze der EOS liegt je nach Autor zwischen dem vollendeten zweiten Lebenstag (4,5) und dem vollendeten siebenten Lebenstag (6), andererseits ziehen Studien unterschiedliche Kriterien für die Diagnose einer Sepsis heran (241). Dies erschwert die Vergleichbarkeit von Studien.
Bei der International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC) 2005 wurden Kriterien für die Diagnose der SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und der Sepsis erstellt, um die Einschlusskriterien zu standardisieren und die Vergleichbarkeit von Studien zu erleichtern (88).
Trotz teilweise unterschiedlicher Einschlusskriterien in den verschiedenen Studien wurden sie aufgrund derselben Thematik zu Vergleichen herangezogen.

## *5.1 Vergleich der Häufigkeiten mit der Literatur*

### 5.1.1 Keimspektrum

Der häufigste Erreger unserer Studie war GBS (80%), gefolgt von E.coli und Enterokokken. Insgesamt hatten ca 90% der Neugeborenen eine Infektion mit einem grampositiven Erreger. Der prozentuelle Anteil an Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Erregern unserer Studie deckt sich annähernd mit einer Studie aus England, die zu 82,2% grampositive und zu 17,8% gramnegative Keime aufwiesen (211). Stoll et al. (101) berichteten über 62% grampositive Erreger und 37% gramnegative in ihrer Untersuchung.
GBS und E.coli als häufigste Erreger der EOS findet man auch in anderen Untersuchungen aus anderen Industrieländern wie England (5), Frankreich (242), Taiwan (243) und den USA (11,12,101), aber auch in Tunesien (244).

Die Dominanz von GBS war in diesen Studien aber nicht so ausgeprägt wie in unserer Untersuchung. In den USA lag der Anteil an GBS Infektionen zwischen 38 und 43% und der von E.coli Infektionen bei 16,5-29% (11,12,101). Im UK (EOS <48 h) wird von einem GBS Anteil von 31,5-50% und einem E.coli Anteil von 9-18% berichtet (5,211). Im UK scheint der Anteil an GBS Infektionen etwas höher zu sein als in den USA, dafür ein geringerer Anteil an E.coli Infektionen (5).
In unserer retrospektiven Analyse waren die GBS Infektionen bei Reifgeborenen häufiger, von einer E.coli Infektion waren mehr Frühgeborene betroffen. Stoll et al. (101) und Weston et al. (11) kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis.
Vergnano et al. (5) dokumentierten, dass die meisten Kinder mit einer EOS Frühgeborene und LBW Kinder (<2500 g) waren. Bei einer Studie von Stoll et al. (101) waren marginal mehr Frühgeborene betroffen und die höchste Inzidenz der EOS war bei VLBW Kindern. In unserer Studie waren jedoch Reifgeborene (54%) und Kinder mit einem Geburtsgewicht von >2500 g (62%) am häufigsten von einer EOS betroffen. Erklärbar ist das wohl durch die Tatsache, dass der Großteil unserer Studienpopulation eine GBS Infektion hatte und davon vor allem Reifgeborene betroffen waren.
In neueren Studien wird von einer Dominanz von gramnegativen Erregern (vor allem E.coli) bei VLBW Kindern berichtet (50,99,245). Diese Dominanz war in unserer Untersuchung nicht zu finden. In unserer Studienpopulation hatte circa ein Fünftel der Neugeborenen ein Geburtsgewicht von <1500 g (VLBW) und bei diesen Kindern waren vorwiegend grampositive Erreger (vor allem GBS) zu finden. Es hatte zwar beinahe die Hälfte der Kinder mit einer gramnegativen Infektion ein VLBW, aber insgesamt hatte nur circa ein Drittel der VLBW Kinder einen gramnegativen Erreger.

**Trend in Graz in den letzten Jahren**

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Rückgang von GBS Infektionen über den Untersuchungszeitraum. Dieser Trend konnte auch in anderen Studien beobachtet werden (34,98,246). Laut Moore et al. (126) konnte durch die Gabe einer IAP die Inzidenz der GBS Sepsis um 50-80% gesenkt werden.
Teilweise kann aber der Rückgang auch daraus resultieren, dass durch eine IAP das Ergebnis der Blutkultur möglicherweise falsch negativ ist (148) und somit die GBS Sepsis weniger häufig diagnostiziert wurde.

Der von manchen Studien berichtete Anstieg von E.coli und non-GBS Infektionen seit Einführung der IAP konnte in unserer Arbeit nicht beobachtet werden (8,14,34,50,99).

### 5.1.2 Risikofaktoren

In der Literatur wird das männliche Geschlecht als Risikofaktor angeführt (19). Auch in unserer Studie dominierten die Buben mit einem Gesamtanteil von 58%, das entspricht einem Verhältnis Buben:Mädchen von 1,4:1.
Bei der Häufigkeit von Risikofaktoren decken sich unsere Ergebnisse großteils mit der Literatur (12,101,140,247-252).
Deutliche Unterschiede fanden sich nur beim Risikofaktor intrapartales Fieber, das bei unserern Müttern insgesamt seltener auftrat (12,101,249).

### 5.1.3 Klinische Manifestation

Laut einer Studie von Weisman et al. (87) reagieren Reifgeborene eher mit Fieber auf eine bakterielle Infektion, Frühgeborene hingegen eher mit einer Hypothermie. Dies entspricht auch unseren Studienergebnissen, es waren nur Frühgeborene von einer Hypothermie betroffen, Fieber hatten mehr Reif- als Frühgeborene.
Gaschignard et al. (253) dokumentierten GBS als häufigsten Keim der Early Onset Meningitis (EOM), bei Frühgeborenen dominierte E.coli. Hingegen war in einer Studie von Stoll et al. (101) E.coli der häufigste Keim der EOM. Von den insgesamt 125 Neugeborenen unserer Untersuchung hatten 4 (3,2%) Reifgeborene eine EOM, die alle durch GBS verursacht wurden, keines dieser Kinder verstarb. In einer Studie von Stoll et al. (101) hatten 1,9% der GBS Infektionen eine EOM und bei Berardi et al. (254), die die EOM jedoch mit <7 Tage definierten, 6,7% (254). Eine GBS Sepsis und eine Meningitis wiesen in der Literatur 3 bis 13,6% (255,256) auf, in unserer Untersuchung waren es 2%. In der Literatur wird die Meningitis aufgrund von GBS häufiger bei einer LOS als bei einer EOS beschrieben (248,254,256,257).

Zudem führt laut Gaschignard et al. (253) eine GBS Meningitis häufiger zu Krampfanfällen als eine E.coli Meningitis. In unserer Untersuchung hatten 2 Kinder (50%) mit einer Meningitis Krampfanfälle, ein Vergleich mit einer E.coli Meningitis konnte nicht hergestellt werden, da in unserer Studienpopulation keine zu finden war.
Stoll et al.(101) fanden Apnoen signifikant häufiger bei E.coli Infektionen als bei GBS Infektionen. Apnoen waren auch in unserer Studie häufiger bei E.coli Infektionen als bei GBS Infektionen zu finden, der Unterschied war aber nicht signifikant.

### 5.1.4 Therapie

21% der Kinder, davon 50% Frühgeborene, wurden mit Immunglobulinen behandelt, davon sind 19,2% (alle früh geboren) verstorben. Von jenen Kindern, die kein Immunglobulin erhalten haben sind 4,1% verstorben. Retrospektiv die Wirksamkeit von Immunglobulinen zu beurteilen, ist hier nicht möglich, dafür wäre eine prospektive Studie mit einer äquivalenten Kontrollgruppe notwendig. In einem Review von Ohlsson und Lacy (230), der 2013 erschienen ist, wird keine routinemäßige Verabreichung von Immunglobulinen bei Kindern mit einer suspekten oder bestätigten Sepsis empfohlen, da die Ergebnisse keine signifikante Reduktion der Sterberate ergaben.
Kinder mit einer EOS präsentieren sich häufig mit respiratorischen Symptomen, da aber Frühgeborene primär an einem Surfactantmangel leiden, ist es oft schwer, sie von einem RDS zu unterscheiden (15,76,77,256). 43% der Studienpopulation wurde mit Surfactant behandelt, davon waren 74% früh geboren und 26% reif geboren. 39% der Kinder mit einer GBS Infektion erhielten Surfactant, 32% der Kinder waren reif geboren.
In einem Tierversuch wurde bereits nachgewiesen, dass Surfactant die Proliferation von Bakterien in Rahmen einer GBS Pneumonie reduziert (258).
Herting et al. (259) kamen 2000 kam zu dem Ergebnis, dass Surfactant bei der Mehrheit der Früh- und Reifgeborenen mit einer GBS Pneumonie den Gasaustausch verbessert, aber aufgrund der hohen Mortalität und Morbidität der Erkrankung Präventionsmaßnahmen eine größere Bedeutung haben.

Eine Studie von van Kaam et al. (260) kam in einem Tierversuch zu der Schlussfolgerung, dass die Beatmungsstrategie, aber nicht exogener Surfactant, ein wichtiger Modulator der Entzündungsreaktion während einer GBS Pneumonie ist. Und Rauprich et al. (261) beobachteten in einer vitro Studie, dass Curosurf bakterizid gegen GBS wirkte und Survanta zu einem Wachstum von E.coli Kolonien führte.
Exogener Surfactant als Carrier für Medikamente ist Teil der Forschung (262-264).

### 5.1.5 Komplikationen und Morbiditäten

VLBW Kinder mit einer EOS haben ein erhöhtes Risiko eine IVH (144,234,265) oder PVL (266) zu entwickeln. In unserer Studie hatten insgesamt 3 Kinder eine PVL, davon hatte ein (33,3%) Kind ein Geburtsgewicht <1500 g. Insgesamt hatten 10 Neugeborene eine IVH, davon waren 7 (70%) VLBW Kinder.
Eine Arbeit aus dem Jahr 1985 von Faix et al. (267) kam zu dem Ergebnis, dass jene Neugeborenen, die im Rahmen einer EOS aufgrund von GBS einen septischen Schock erlitten, auch eine PVL entwickelten. In unserer Studie war dem nicht so: von jenen Kindern mit einem septischen Schock aufgrund von GBS (insgesamt 3) hatte kein Kind eine PVL.
In einer Studie von Velaphi et al. (255) hatten 16% begleitend zur GBS Sepsis eine Pneumonie, in unserer Studie waren es hingegen 11%.

### 5.1.6 Labor

In einer Studie von Stoll et al. (101) wiesen 22% aller Patienten eine Thrombozytopenie auf, in unserer Untersuchung waren es hingegen nur 6,4%.
Eine Studie aus China dokumentierte folgende Laborparameter bei der EOS am 1.Lebenstag: Der Mittelwert der Leukozyten lag bei 13380/µL und der des CRPs bei 30,58 mg/L (268).
In unserer Studie lagen die Mittelwerte leicht über den Werten der chinesischen Studie: Der Mittelwert der Leukozyten lag bei 16125,59/µL, das CRP hatte einen Mittelwert von 40,113 mg/L.

### 5.1.7 Mortalität

Bezüglich der Mortalität decken sich unsere Ergebnisse annähernd mit anderen Untersuchungen. In der Literatur wird die Mortalität der EOS aufgrund von GBS in Industrieländern zwischen 6,7 und 19,5% (12,101,118) angegeben, in unserer Studie lag sie bei 6%. Die Mortalität bei der E.coli Sepsis wird in anderen Arbeiten mit 16-33% (101,140) angegeben, bei uns starben 18,2% der Kinder. Bei der non-GBS Sepsis wird von einer Mortalität von 13,5-22,3%.(12,247) berichtet, bei uns lag sie bei 12%. Die meisten Neugeborenen (66,7%) starben innerhalb der ersten 3 Tage, wie auch in einer Studie von Stoll et al. (101). In Summe waren unsere Mortalitätsraten im Vergleich zur Literatur relativ niedrig.

### 5.1.8 GBS Screening

1996 wurden von der CDC sowohl eine risikobasierte Verabreichung einer IAP als auch ein universales Screening als gleichwertig akzeptiert (122). Seit 2002 wird von der CDC ein universales Screening empfohlen (269).
Schrag et al. (21) verglichen in einer Studie die risikobasierte Verabreichung einer IAP und das universale GBS Screening und kamen zum Ergebnis, dass das Risiko für eine EOS bei den Kindern, bei deren Müttern ein universales GBS Screening durchgeführt wurde, niedriger war.
In Graz hält man noch am risikobasierten Screening fest (270), ein universales GBS Screening ist im Mutter-Kind-Pass noch nicht verankert (271).
In unserer Studie wiesen 25 Frauen ein positives GBS Screening auf, postpartal wurde bei 29 Frauen im Abstrich eine GBS Kolonisation diagnostiziert, also hatten mehr als die Hälfte der Mütter mit einem Kind mit einer EOS aufgrund von GBS einen positiven GBS Abstrich. Die Zahl könnte noch höher sein, da postpartal nicht bei jeder Mutter mit einem klinisch auffälligen Kind ein Abstrich gemacht wurde.
60% der Frauen mit einem postiven GBS Screening erhielten in unserer Untersuchung eine IAP, in einer Studie aus den USA waren es 76% (101), in Deutschland 39% (13). 70% der Neugeborenen mit einer GBS Infektion wiesen in

unserer Arbeit mindestens einen Risikofaktor (kindlich oder mütterlich) auf, rund ein Drittel der Mütter von diesen Kindern haben eine IAP erhalten.
Einer der Gründe für eine Nichtgabe einer IAP ist wohl, dass die IAP mindestens 4 h vor der Geburt verabreicht werden soll (34), dies aber nicht immer möglich ist. Eine unzureichende Anamnese könnte auch eine Rolle spielen.
Insgesamt erhielten 30 Frauen aufgrund fehlender Risikofaktoren im Vorhinein keine IAP, bei 12 dieser Frauen wurde postpartal ein positiver GBS Abstrich diagnostiziert. Mit einem universalen Screening könnten auch jene Frauen, die zwar keine Risikofaktoren, aber einen positiven Abstrich aufweisen, detektiert werden.
Unsere Studie liefert nur einen groben Überblick über die Situation des GBS Screenings und der IAP. In unserer Untersuchung wurden nur Kinder mit einer Sepsis bzw. Meningitis eingeschlossen, jene Kinder, die eine leichte Infektion bzw. eine GBS Pneumonie ohne Sepsis hatten, wurden nicht berücksichtigt. Außerdem trat teilweise das Problem auf, dass in den Arztbriefen bezüglich des GBS Screenings keine Angaben gemacht wurden. Das kann entweder bedeuten, dass keines gemacht wurde oder auch, dass es negativ war. Gynäkologische Befunde der Frauen wurden nicht extra ausfindig gemacht. Bedenken muss man auch, dass in unserer Studie Kinder, die zwischen 1993-2011 geboren wurden, eingeschlossen worden sind, die Empfehlungen für ein Screening und eine IAP Gabe erst seit 1996 (122) bzw. 2002 (269) bestehen.
Außerdem ist es nicht möglich Angaben darüber zu machen, wie viele Kinder trotz GBS Kolonisation der Mutter keine Sepsis entwickelten. Um eine genauere Aussage über diese Thematik treffen zu können, wäre eine eigene Studie notwendig.

## *5.2 Unterschiede zwischen den Gruppen im Vergleich zur Literatur*

In der Literatur wird am häufigsten der Vergleich zwischen GBS und E.coli Infektionen angestellt, Vergleiche zwischen anderen EOS verursachenden Erregern sind nur selten in der Form unserer Studie zu finden. Vor allem bezüglich klinischer Manifestation, Komplikationen, Morbiditäten und Laborparametern gibt es nur wenig vergleichbare Daten.

### 5.2.1 Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern

Kinder mit einer Infektion mit einem gramnegativen Erreger hatten in unserer Studie ein signifikant niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht, einen niedrigeren Apgar Score nach 5 und 10 min, einen signifikant höheren Anteil an Frühgeborenen, häufiger den Risikofaktor AIS, häufiger eine Hypothermie, ein (I)RDS und eine I/PVH, benötigten häufiger Surfactant, hatten eine längere Beatmungsdauer und Sauerstofftherapie und waren länger stationär im Vergleich zu jenen mit einer Infektion mit einem grampositiven Erreger. Betrachtete man aber die Beatmungsdauer, die Sauerstofftherapie und die Aufenthaltsdauer von Früh- und Reifgeborenen getrennt, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr.

In unserer Studienpopulation lag in der Gruppe der gramnegativen Infektionen der Frühgeborenenanteil bei 79%, bei den grampositiven hingegen bei 42%. Dies könnte auch die Ursache für die signifikanten Unterschiede im Vergleich dieser 2 Gruppen sein. Frühgeborene reagieren eher mit einer Hypothermie auf eine bakterielle Infektion (87) und ein niedriger Apgar Score steht häufig auch im Zusammenhang mit einem niedrigen Geburtsgewicht und Gestationsalter (75). Zudem haben Frühgeborene häufiger einen Surfactantmangel (77), ein (I)RDS (272) und eine I/PVH (273,274).

Eine Studie aus Tawain beobachtete, dass sich VLBW Kinder mit einer gramnegativen Infektion oder Pilzinfektion häufiger mit Apnoen, Bradykardien, Zyanose und einem Schock präsentierten als Kinder mit einer grampositiven

Infektion (275). In unserer Studie ergaben sich im Vergleich der VLBW Kinder mit einer gramnegativen Infektion mit jenen mit einer grampositiven keine signifikanten Unterschiede in der Klinik (siehe Anhang), in unserer Studie waren jedoch keine Pilzinfektionen eingeschlossen.

### 5.2.2 GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen

Mayor-Linn et al. (276) und Stoll et al. (101) stellten eine ähnliche Gegenüberstellung von GBS und E.coli Infektionen an:
Mayor-Linn et al. (276) kamen zu folgenden signifikanten Ergebnissen: Neugeborene mit einer E.coli Sepsis hatten ein geringeres Geburtsgewicht, ein niedrigeres Gestationsalter, waren länger stationär und benötigten häufiger eine mechanische Beatmung. Zudem war die Mortalität der E.coli Sepsis höher im Vergleich zur GBS Sepsis. Der Risikofaktor AIS war häufiger bei den GBS Infektionen zu finden. Bezüglich Pneumonie, Krampfanfälle und IVH ergaben sich keine Unterschiede (276). In der 2011 veröffentlichten Studie von Stoll et al. (101) waren die meisten Kinder mit einer GBS Sepsis reif geboren, jene mit einer E.coli Sepsis häufiger früh geboren. Das AIS und ein vorzeitiger Blasensprung waren signifikant häufiger bei Müttern von Kindern mit einer E.coli Sepsis zu finden. Die Neugeborenen mit einer E.coli Sepsis hatten zudem häufiger Apnoen und eine höhere Mortalität. Passten sie aber diese zwei Parameter an das GA an, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Grund für die Unterschiede war daher der höhere Frühgeborenenanteil bei der E.coli Sepsis. Keine Unterschiede fanden sich beim RDS (101).
Unsere Studienergebnisse decken sich annährend mit jenen dieser beiden Studien. Die Kinder mit einer GBS Sepsis waren in unserer Arbeit häufiger reif geboren, jene mit einer E.coli Sepsis häufiger früh geboren. Die Kinder mit einer E.coli Sepsis hatten ebenfalls ein niedrigeres Geburtsgewicht und Gestationsalter und der stationäre Aufenthalt war länger im Vergleich zu jenen mit einer GBS Sepsis. Bezüglich Mortalität ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der Risikofaktor AIS war, wie auch bei Stoll et al. (101), signifikant häufiger bei der E.coli Infektion zu finden, beim vorzeitigen Blasensprung der Mütter gab es in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zwar ergab sich in unserer Untersuchung zwischen GBS und E.coli Infektionen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer mechanischen Beatmung, jedoch wurden die Kinder mit einer E.coli Sepsis signifikant länger beatmet und erhielten auch länger Sauerstoff. Zudem war der stationäre Aufenthalt der Kinder mit einer E.coli Infektion signifikant länger. Betrachtete man aber bei den Beatmungsparametern und beim stationären Aufenthalt Früh- und Reifgeborene getrennt, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Der höhere Anteil an Frühgeborenen bei der E.coli Sepsis führte somit zu den signifikanten Unterschieden.

Die signifikant niedrigeren Apgar Werte nach 5 und 10 min und die häufigere Hypothermie bei den Kindern mit einer E.coli Sepsis lässt sich vermutlich ebenfalls auf den höheren Prozentsatz an Frühgeborenen bei den E.coli Infektionen zurückführen.

Bezüglich Apnoen bei den Neugeborenen unterschieden sich unsere 2 Gruppen nicht, trotz des höheren Frühgeborenenanteils bei den E.coli Infektionen. Ein signifikant höherer Anteil an intrapartalem Fieber bei Müttern von Kindern mit einer E.coli Sepsis in unserer Untersuchung konnte von Stoll et al. (101) nicht beobachtet werden.

### 5.2.3 GBS Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern

Verglich man die Kinder mit einer GBS Infektion mit jenen Kindern, die eine Infektion mit anderen Erregern aufwiesen, zeigte sich eine signifikant kürzere Sauerstofftherapie bei den GBS Infektionen. Betrachtete man aber Früh- und Reifgeborene getrennt, ergaben sich keine Unterschiede mehr.

GBS Infektionen hatten auch eine signifikant niedrigere Leukozytenzahl am 3.Lebenstag. Begründung dafür könnte eine hohe Leukozytenzahl von 111000/µL eines einzelnen Patienten mit einem anderen Erreger sein, die sich aufgrund der geringen Anzahl an Infektionen mit anderen Erregern sehr stark auswirkt. Es könnte sich aber auch um einen Tippfehler in der Dokumentation handeln.

Die Kinder mit einer GBS Infektion hatten signifikant weniger Krampfanfälle ($p=0,039$), seltener eine PVL ($p=0,039$) und eine I/PVH ($p=0,045$).

Da die statistische Signifikanz bei den Komplikationen relativ schwach war, könnte

es sich auch um eine zufällige Verteilung der Ergebnisse handeln.
Mütter von Kindern mit einer GBS Infektion bekamen signifikant häufiger eine IAP verabreicht. Grund dafür könnte sein, dass teilweise ein GBS Screening durchgeführt wurde und ein positiver Befund eine Indikation für eine IAP darstellt.

### 5.2.4 E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern

Diese zwei Gruppen unterschieden sich nur in der IAP. Mütter von Kindern mit einer E.coli Sepsis bekamen signifikant häufiger eine IAP als Mütter, deren Kinder eine Infektion mit einem anderen Erreger hatten.
Mindestens ein Risikofaktor fand sich zwar etwas häufiger in der Gruppe der E.coli Infektionen (81,8 vs. 71,4%), das erklärt aber nicht, warum Mütter von Kindern mit einer Infektion mit einem anderen Erreger trotz Risikofaktoren nie eine IAP bekommen haben.

### 5.2.5 GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen

In der Literatur wird angegeben, dass Kinder mit einer GBS Infektion ein signifikant höheres Geburtsgewicht haben und signifikant mehr Reifgeborene betroffen sind im Vergleich zu non-GBS Infektionen (12,138,247). Eine fatale Infektion erlitten signifikant weniger Kinder mit einer GBS Infektion als mit einer non-GBS Infektion (12,138). Eine Studie aus Kuwait fand hingegen keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität (247). In einer Untersuchung von Schuchat et al. (12) wiesen Kinder mit einer GBS Infektion signifikant weniger häufig die Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit und vorzeitigen Blasensprung auf als Kinder mit einer non-GBS Infektion.
In unserer Studie war bei Kindern mit einer EOS aufgrund von GBS das Ge, das Geburtsgewicht und der Apgar nach 5 min signifikant höher, die Hypothermie und I/PVH seltener, die Gesamtbeatmungsdauer, die Dauer der Sauerstofftherapie und die stationäre Aufenthaltsdauer kürzer im Vergleich zu non-GBS Infektionen. Die in der Literatur angegebenen signifikanten Unterschiede bezüglich Risikofaktoren (Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Blasensprung) und Mortalität

konnten in unserer Studie nicht beobachtet werden. Der Anteil der Frühgeborenen war zwar bei non-GBS Infektionen höher, aber nicht signifikant, könnte aber trotzdem die Erklärung für die längere Gesamtbeatmungsdauer und Dauer der Sauerstofftherapie als auch den längeren stationären Aufenthalt in der Gruppe der non-GBS Infektionen sein, da sich diese Parameter beim getrennten Vergleich von Früh- und Reifgeborenen nicht siginifkant unterschieden.

## *5.3 Limitationen*

Da es sich um eine retrospektive Analyse handelte, ist sie einer prospektiven Studie im Evidence based Medicine Level unterlegen.

Die Daten wurden zwar mit großer Sorgfalt gesammelt, ausgewertet und nochmals auf ihre Richtigkeit überprüft, Fehler in der Dokumentation, Datenerhebung und Auswertung können aber trotzdem nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, waren wir in gewissen Datenpunkten auf eine genaue Dokumentation des behandelnden Arztes angewiesen.

Die Patienten wurden mithilfe von ICD-10 Codierungen gesucht, falsch codierte Patienten könnten unserer Untersuchung entgangen sein.

Problematisch war auch die Definition der Sepsis: Nicht selten wurde in den Arztbriefen eine Sepsis als Diagnose angeführt, erfüllten aber unsere festgelegten Sepsis-Kriterien nicht. Somit mussten leider einige Patienten ausgeschlossen werden.

Limitierend waren auch die relativ geringe Fallzahl und die ungleichen Gruppengrößen.

## *5.4 Zusammenfassung*

Mit unserer Studie konnten wir die Hypothese, dass GBS Infektionen schwerer verlaufen als Infektionen mit E.coli und anderen Erregern, nicht bestätigen. Verglich man Mortalität, respiratorische Parameter, Therapie, Morbiditäten, Komplikationen und Aufenthaltsdauer der Neugeborenen in den verschiedenen Keimgruppen, ergaben sich die meisten signifikanten Unterschiede aufgrund eines höheren Frühgeburtenanteils in der jeweiligen Vergleichsgruppe. In Summe fanden sich somit keine erregerspezifischen Unterschiede im Schweregrad der neonatalen EOS.

Zudem zeigte sich ein signifikanter Rückgang der GBS Sepsis und der grampostiven Sepsis über den Untersuchungszeitraum.

In Graz hält man noch am risikobasierten GBS Screening fest (270). Mit einem universalen Screening könnten auch jene Frauen, die zwar keine Risikofaktoren, aber einen positiven Abstrich aufweisen, detektiert werden und möglicherweise die Inzidenz der GBS Sepsis noch weiter gesenkt werden. Derzeit ist in Österreich im Mutter-Kind-Pass noch kein generelles GBS Screening verankert (271).

Impfstoffe zur Prävention der GBS Infektion sind momentan Teil der Forschung und könnten möglicherweise in Zukunft die Inzidenz positiv beeinflussen (277,278).

Der von manchen Autoren berichtete Anstieg von E.coli und non-GBS Infektionen seit Einführung der IAP konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden (8,14,34,50,99).

# 6 Anhang

## *6.1 Poster*

**[Poster] "Early-onset neonatal sepsis: Group B Streptococcal compared to E. coli disease" INAC 2014 (International Neonatology Association Conference), 3.-5. April 2014, Valencia, Spanien**

### Early-onset neonatal sepsis: Group B Streptococcal compared to E. coli disease


Renoldner B, Hofer N, Resch B.

Research Unit for Neonatal Infectious Diseases and Epidemiology, Medical University of Graz, Austria

Email: bettina.renoldner@stud.medunigraz.at

Medical University of Graz



**Background:** Early onset sepsis (EOS) of the newborn is a severe disease and associated with high morbidity and mortality. Aim of the study was to compare perinatal, laboratory, and short-term follow-up data of neonates with early-onset sepsis (EOS) either due to group B streptococci (GBS) or E. coli infection.

**Methods:** Retrospective cohort analysis of all neonates with culture proven GBS and E. coli EOS born between 1993 and 2011 and hospitalized at the NICU of the Medical University of Graz, Austria. Data were analyzed regarding perinatal, laboratory and short-term outcome data.


Table 1: perinatal data of study population

| variable | GBS cases (n=100) | E.coli cases (n=11) | *P* value |
|---|---|---|---|
| sex | 57 (57) | 6 (54,5) | n.s |
| gestational age (weeks)¹ | 38 | 32 | **0,005** |
| birth weight (g)¹ | 3095 | 1836 | **0,031** |
| APGAR 1¹ | 8 | 7,5 | n.s |
| APGAR 5¹ | 9 | 8 | **0,025** |
| APGAR 10¹ | 10 | 8 | **0,024** |
| **risk factors** | | | |
| preterm | 42 (42) | 8 (72,7) | n.s |
| rupture of membranes >18 h | 32 (32) | 5 (45,5) | n.s |
| chorioamnionitis | 17 (17) | 5 (45,5) | **0,041** |
| maternal fever >38°C | 2 (2) | 2 (18,2) | **0,049** |

data are given as n(%), n.s= not significant, ¹ data are given as median

Table 2: clinical signs, therapy, morbidities and length of hospitalization of GBS and E.coli cases

| variable | GBS cases (n=100) | E.coli cases (n=11) | *P* value |
|---|---|---|---|
| **clinical signs** | | | |
| tachykardia | 12 (14,5) | 1 (11,1) | n.s |
| bradykardia | 2 (2,4) | 1 (11,1) | n.s |
| tachypnea | 44 (72,1) | 5 (83,3) | n.s |
| apnea | 21 (21) | 3 (27,3) | n.s |
| hypotension | 39 (39) | 6 (54,5) | n.s |
| hypothermia | 0 (0) | 2 (18,2) | **0,009** |
| fever | 14 (14) | 0 (0) | n.s |
| **therapy** | | | |
| mechanical ventilation (CPAP included) | 66 (66,7) | 10 (90,9) | n.s |
| duration of mechanical ventilation (d)¹ | 4 | 8 | **0,019** |
| high frequency oscillation | 7 (7,1) | 2 (18,2) | n.s |
| surfactant | 38 (38,8) | 8 (72,7) | n.s |
| nitrogen oxide | 8 (8,2) | 0 (0) | n.s |
| immunoglobulin | 19 (19,2) | 2 (18,2) | n.s |
| catecholamine | 39 (39) | 6 (54,5) | n.s |
| **morbidities** | | | |
| respiratory distress syndrome | 26 (26) | 6 (54,5) | n.s |
| pneumonia | 11 (11) | 0 (0) | n.s |
| pneumothorax | 5 (5) | 0 (0) | n.s |
| persistent pulmonary hypertension of the newborn | 9 (9) | 1 (9,1) | n.s |
| seizures | 4 (4) | 0 (0) | n.s |
| periventricular leukomalacia | 1 (1) | 0 (0) | n.s |
| intra-/periventricular hemorrhage | 13 (13) | 4 (36,4) | n.s |
| hypoxic ischemic encephalopathy | 3 (3) | 1 (9,1) | n.s |
| septic shock | 3 (3) | 2 (18,2) | n.s |
| multi organ failure | 1 (1) | 0 (0) | n.s |
| disseminated intravascular coagulation | 2 (2) | 0 (0) | n.s |
| renal failure | 5 (5) | 1 (9,1) | n.s |
| mortality | 6 (6) | 2 (18,2) | n.s |
| length of hospitalization (d)¹ | 15 | 22 | 0,039 |

data are given as n (%), n.s=not significant, ¹ data are given as median


**Results:** During the study period 100 neonates with EOS due to GBS and 11 neonates with E.coli infection were hospitalized at our NICU. Perinatal and short-term outcome data differed between GBS and E. coli infection regarding gestational age (median 38 vs. 32 weeks, p=.005), birth weight (median 3095 vs. 1836 grams, p=.031), presence of hypothermia (0 vs. 18%, p=.009), duration of mechanical ventilation (4 vs. 8 days, p=.019), length of hospitalization (15 vs. 22 days, p=.039), presence of chorioamnionitis (17 vs. 46%, p=.041) and maternal fever (2 vs. 18%, p=.049). Mortality rates did not differ (6 vs. 18%, p=.180). Laboratory data regarding white blood cell count, IT-ratio, and CRP value were not different between groups within the first 72 hours of life. There was a significant decrease of GBS Sepsis during the study period (p=0,014).


**Conclusion:**

**Main differences between GBS and E. coli infections were due to higher rates of preterm birth in the E. coli group, clinical and laboratory characteristics differed marginally.**

Table 3: laboratory parameters of GBS and E.coli cases

| variable | GBS cases (n=100) | E.coli cases (n=11) | *P* value |
|---|---|---|---|
| **CRP (mg/l)** | | | |
| 1st day | 25 | 50,2 | n.s |
| 2nd day | 29,1 | 17,5 | n.s |
| 3 rd day | 22,6 | 12,85 | n.s |
| **white blood cell count (µL)** | | | n.s |
| 1st day | 13800 | 2400 | n.s |
| 2nd day | 17400 | 17250 | n.s |
| 3 rd day | 15190 | 14200 | n.s |
| **IT-Ratio** | | | n.s |
| 1st day | 0,23 | 0,37 | n.s |
| 2nd day | 0,24 | 0,21 | n.s |
| 3 rd day | 0,325 | 0,145 | n.s |

data are given as median, n.s= not significant

## 6.2 Statistische Auswertung

### 6.2.1 Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern

| | mütterl. Alter (J) | Gestationsalter | Geburtsgewicht (g) | APGAR 1 | APGAR 5 | APGAR 10 | Fieber Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 114 | 125 | 125 | 122 | 122 | 101 | 10 |
| Median grampos | 28 | 38 | 3110 | 8 | 9 | 10 | 38,6 |
| Median gramneg | 29,5 | 31,5 | 1778 | 7 | 8 | 8 | - |
| p | 0,908 | 0,000 | 0,004 | 0,126 | 0,010 | 0,014 | |

| | Geschlecht | Zwilling | FG | SGA(<10.P) | PROM | AIS | mütter. Fieber | positive Entzündungs. parameter |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 125 | 125 | 123 | 122 | 122 | 122 |
| nGrampos(%) | 65 (58,6) | 3 (2,7) | 47 (42,3) | 14 (12,6) | 35 (32,1) | 19 (17,6) | 3 (2,8) | 18 (16,7) |
| nGramneg(%) | 8 (57,1) | 2 (14,3) | 11 (78,6) | 0 (0) | 6 (42,9) | 6 (42,9) | 2 (14,3) | 5 (35,7) |
| OR (95% KI) für gramnegativ | 1,1 (0,3-3,3) | 6 (0,9-39,6) | 5 (1,3-18,9) | | 1,6 (0,5-5,1) | 3,6 (1,1-11,7) | 6 (0,9-39,6) | 2,9 (0,9-9,6) |
| p | 1,000 | 0,096 | 0,020 | 0,364 | 0,547 | 0,036 | 0,097 | 0,135 |

| | Gesamt | Gesamtbeatmungsdauer RG | FG | initiale Beatmung 33-36 SSW | Gesamt | Sauerstoff >21% Tage FG | RG | Sauerstoff max (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 117 | 65 | 52 | 29 | 93 | 42 | 51 | 86 |
| Median grampos | 4 | 1 | 7 | 6 | 2 | 8 | 1 | 40 |
| Median gramneg | 8 | 4 | 8 | 8,5 | 8 | 8 | 11 | 60 |
| p | 0,025 | 0,436 | 0,197 | 0,055 | 0,012 | 0,388 | 0,172 | 0,147 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb der ersten 3 Tage)

| | HFO | Surfactant | NO | Immunglobuline | maschinelle Beatmung/CPAP | Katecholamine | | Antibiotikum (T) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 124 | 123 | 123 | 124 | 124 | 124 | n gesamt | 117 |
| nGrampos(%) | 8 (7,3) | 43 (39,4) | 9 (8,3) | 24 (21,8) | 75 (68,2) | 46 (41,8) | Median grampos | 10 |
| nGramneg(%) | 2 (14,3) | 10 (71,4) | 0 (0) | 2 (14,3) | 12 (85,7) | 8 (57,1) | Median gramneg | 10 |
| OR (95% KI) für gramnegativ | 2,1 (0,4-11,3) | 4 (1,2-13,4) | | 0,6 (0,1-2,9) | 2,9 (0,6-13,6) | 1,9 (0,6-5,8) | p | 0,072 |
| p | 0,314 | 0,042 | 0,596 | 0,732 | 0,227 | 0,392 | | |

| | CRP mg/L 1.LT | CRP mg/L 2.L | CRP mg/L 3.L | Leukozyten 1.LT | Leukozyten 2.LT | Leukozyten 3.LT |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 40 | 64 | 30 | 62 | 56 | 25 |
| Median grampos | 26,15 | 28 | 26,6 | 13800 | 17300 | 16250 |
| Median gramneg | 50,2 | 17 | 12,85 | 2400 | 15900 | 14950 |
| p | 0,598 | 0,213 | 0,160 | 0,084 | 0,372 | 0,882 |

| | IT-Ratio 1.LT | IT-Ratio 2.LT | IT-Ratio 3.LT |
|---|---|---|---|
| n gesamt | 42 | 40 | 10 |
| Median grampos | 0,23 | 0,24 | 0,29 |
| Median gramneg | 0,37 | 0,205 | 0,16 |
| p | 0,483 | 0,448 | 0,425 |

| | Hypothermie | Fieber | Tachypnoe >60/min | Tachykardie >180/min | Bradykardie <100/min | Apnoen | Kreislauf-hypotonie | Meningitis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 123 | 124 | 73 | 104 | 104 | 123 | 124 | 125 |
| nGrampos(%) | 0 (0) | 14 (12,7) | 47 (71,2) | 12 (12,9) | 4 (4,3) | 25 (22,9) | 46 (41,8) | 4 (3,6) |
| nGramneg(%) | 2 (14,3) | 0 (0) | 5 (71,4) | 1 (9,1) | 1 (9,1) | 5 (35,7) | 8 (57,1) | 0 (0) |
| OR (95% KI) für gramnegativ | | | 0,8 (0,2-2,4) | 0,6 (0,1-5,3) | 2,1 (0,2-19,8) | 1,9 (0,6-6,2) | 1,9 (0,6-5,8) | |
| p | 0,012 | 0,364 | 1,000 | 1,000 | 0,435 | 0,321 | 0,392 | 1,000 |

| | Aufenthaltsdauer | | |
|---|---|---|---|
| | Gesamt | FG | RG |
| n gesamt | 118 | 52 | 66 |
| Median grampos | 15 | 26 | 11 |
| Median gramneg | 35,5 | 42 | 17 |
| p | 0,004 | 0,150 | 0,165 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb ersten 3 Tage)

| | Mortalität |
|---|---|
| n | 125 |
| nGrampos(%) | 7 (6,3) |
| nGramneg(%) | 2 (14,3) |
| OR (95% KI) für gramnegativ | 2,5 (0,5-13,3) |
| p | 0,265 |

| | Krampfanfall | PVL | HIE | Parenchymblutung | SEB | IVH | Plexusblutung | IVPVH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 124 | 123 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| nGrampos(%) | 6 (5,5) | 2 (1,8) | 4 (3,6) | 0 (0) | 6 (5,4) | 8 (7,2) | 3 (2,7) | 15 (13,5) |
| nGramneg(%) | 1 (7,1) | 1 (7,1) | 1 (7,1) | 1 (7,1) | 3 (21,4) | 2 (14,3) | 1 (7,1) | 7 (50) |
| OR (95% KI) für gramnegativ | 1,3 (0,2-12,1) | 4,2 (0,4-49,5) | 2,1 (0,2-19,8) | | 4,8 (1-21,8) | 2,1 (0,4-11,3) | 2,8 (0,3-28,6) | 6,4 (2-20,8) |
| p | 0,574 | 0,302 | 0,063 | 0,112 | 0,063 | 0,311 | 0,382 | 0,003 |

| | Lungenblutung | PFC | pulmonaler Hypertonus | PPHN | (I)RDS | Pneumonie | Pneumothorax |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 124 |
| nGrampos(%) | 10 (9) | 7 (6,3) | 2 (1,8) | 9 (8,1) | 30 (27) | 12 (10,8) | 5 (4,5) |
| nGramneg(%) | 0 (0) | 1 (7,1) | 0 (0) | 1 (7,1) | 8 (57,1) | 1 (7,1) | 0 (0) |
| OR (95% KI) für gramnegativ | | 1,1 (0,1-10) | | 0,9 (0,1-7,4) | 3,6 (1,2-11,2) | 0,6 (0,1-5,3) | |
| p | 0,601 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,030 | 1,000 | 1,000 |

| | MOV | septischer Schock | NINS | DIC | Thrombozytopenie |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| nGrampos(%) | 1 (0,9) | 3 (2,7) | 6 (5,4) | 2 (1,8) | 7 (6,3) |
| nGramneg(%) | 0 (0) | 2 (14,3) | 1 (7,1) | 0 (0) | 1 (7,1) |
| OR (95% KI) für gramnegativ | | 6 (0,9-39,6) | 1,3 (0,2-12,1) | | 1,1 (0,1-10) |
| p | 1,000 | 0,096 | 0,574 | 1,000 | 1,000 |

| | IAP | klinisch septisch |
|---|---|---|
| n | 122 | 124 |
| nGrampos(%) | 24 (22,2) | 90 (81,8) |
| nGramneg(%) | 4 (28,6) | 14 (100) |
| OR (95% KI) für gramnegativ | 1,5 (0,4-5) | |
| p | 0,735 | 0,123 |

#### 6.2.1.1 VLBW Kinder Klinik: Infektionen mit grampositiven vs. gramnegativen Erregern

| | Tachypnoe >60/min | Tachykardie >180/min | Bradykardie <100/min | Apnoen | Kreislauf-hypotonie | septischer Schock |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 5 | 17 | 17 | 21 | 21 | 21 |
| nGrampos(%) | 1 (50) | 2 (15,4) | 1 (8) | 11 (73,3) | 9 (60) | 0 (0) |
| nGramneg(%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (33,3) | 4 (66,7) | 2 (33,3) |
| p | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,146 | 1,000 | 0,071 |

### 6.2.2 GBS Infektionen vs. E.coli Infektionen

| | mütterl. Alter (J) | Gestationsalter | Geburtsgewicht (g) | APGAR 1 | APGAR 5 | APGAR 10 | Fieber Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 102 | 111 | 111 | 108 | 109 | 90 | 11 |
| Median GBS | 28 | 38 | 3095 | 8 | 9 | 10 | 38,6 |
| Median E.coli | 28 | 32 | 1836 | 7,5 | 8 | 8 | - |
| p | 0,960 | 0,005 | 0,031 | 0,260 | 0,025 | 0,024 | |

| | Geschlecht | Zwilling | SGA(<10.P) | PROM | AIS | mütter. Fieber | positive Entzündungs. parameter |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | FG | FG | | | | |
| n | 111 | 111 | 111 | 109 | 108 | 108 | 108 |
| nGBS(%) | 57(57) | 3 (3) | 42 (42) | 11 (11) | 17 (17,5) | 2 (2,1) | 16 (16,5) |
| nE.coli(%) | 6 (54,5) | 2 (18,2) | 8 (72,7) | 0 (0) | 5 (45,5) | 2 (18,2) | 4 (36,4) |
| OR (95% KI) für E.coli | 0,9 (0,3-3,2) | 7,2 (1,1-48,8) | 3,7 (0,9-14,7) | | 1,8 (0,5-6,2) | 4,1 (1,1-14,9) | 10,9 (1,4-86,8) 3 (0,8-11,5) |
| p | 0,391 | 0,076 | 0,062 | 0,598 | 0,503 | 0,041 | 0,049 0,112 |

| | Gesamtbeatmungsdauer | | initiale Beatmung | Sauerstoff >21% Tage | | Sauerstoff max (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gesamt | RG | FG | 33-36 SSW | Gesamt | RG | FG |
| n gesamt | 103 | 59 | 44 | 26 | 82 | 47 | 35 74 |
| Median GBS | 4 | 0,5 | 7 | 6,5 | 2 | 1 | 8 50 |
| Median E.coli | 8 | 4 | 8,5 | 8,5 | 9 | 11 | 8 70 |
| p | 0,019 | 0,451 | 0,073 | 0,056 | 0,031 | 0,168 | 0,602 0,157 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb der ersten 3 Tage)

| | HFO | Surfactant | NO | Immunglobuline | maschinelle Beatmung/CPAP | Katecholamine | Antibiotikum (T) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 110 | 109 | 109 | 110 | 110 | 110 | n gesamt 103 |
| nGBS(%) | 7 (7,1) | 38 (38,8) | 8 (8,2) | 19 (19,2) | 66 (66,7) | 39 (39,4) | Median GBS 10 |
| nE.coli(%) | 2 (18,2) | 8 (72,7) | 0 (0) | 2 (18,2) | 10 (90,9) | 6 (54,5) | Median E.coli 10 |
| OR (95% KI) für E.coli | 3 (0,5-16,4) | 4,4 (1,1-17,4) | | 0,9 (0,2-4,7) | 5,2 (0,6-41,9) | 1,9 (0,5-6,6) | p 0,112 |
| p | 0,222 | 0,050 | 1,000 | 1,000 | 0,167 | 0,352 | |

| | CRP mg/L 1.LT | CRP mg/L 2.LT | CRP mg/L 3.LT | Leukozyten 1.LT | Leukozyten 2.LT | Leukozyten 3.LT |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 37 | 59 | 28 | 54 | 53 | 22 |
| Median GBS | 25 | 29,1 | 22,6 | 13800 | 17400 | 15190 |
| Median E.coli | 50,2 | 17,5 | 12,85 | 2400 | 17250 | 14200 |
| p | 0,526 | 0,319 | 0,189 | 0,085 | 0,557 | 0,416 |

| | IT-Ratio 1.LT | IT-Ratio 2.LT | IT-Ratio 3.LT |
|---|---|---|---|
| n gesamt | 34 | 38 | 8 |
| Median GBS | 0,23 | 0,24 | 0,325 |
| Median E.coli | 0,37 | 0,21 | 0,145 |
| p | 0,507 | 0,436 | 0,182 |

| | Hypothermie | Fieber | Tachypnoe >60/min | Tachykardie >180/min | Bradykardie <100/min | Apnoen | Kreislauf-hypotonie | Meningitis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 109 | 110 | 67 | 92 | 92 | 109 | 110 | 111 |
| nGBS(%) | 0 (0) | 14 (14,1) | 44 (72,1) | 12 (14,5) | 2 (2,4) | 21 (21,4) | 39 (39,4) | 4 (4) |
| nE.coli(%) | 2 (18,2) | 0 (0) | 5 (83,3) | 1 (11,1) | 1 (11,1) | 3 (27,3) | 6 (54,5) | 0 (0) |
| OR (95% KI) für E.coli | | | 1,1 (0,3-3,7) | 0,7 (0,1-6,2) | 4,9 (0,4-58,9) | 1,4 (0,3-5,8) | 1,9 (0,5-6,6) | |
| p | 0,009 | 0,353 | 1,000 | 1,000 | 0,268 | 0,701 | 0,352 | 1,000 |

| | Aufenthaltsdauer | | |
|---|---|---|---|
| | Gesamt | FG | RG |
| n gesamt | 105 | 45 | 60 |
| Median GBS | 15 | 29 | 11 |
| Median E.coli | 22 | 41 | 17 |
| p | 0,039 | 0,483 | 0,163 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb ersten 3 Tage)

| | Mortalität |
|---|---|
| n | 111 |
| nGrampos(%) | 6 (6) |
| nGramneg(%) | 2 (18,2) |
| OR für gramnegativ | 3,5 (0,6-19,8) |
| p | 0,180 |

| | Krampfanfall | PVL | HIE | Parenchymblutung | SEB | IVH | Plexusblutung | I/PVH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 110 | 109 | 111 | 111 | 111 | 111 | 111 | 111 |
| nGBS(%) | 4 (4) | 1 (1) | 3 (3) | 0 (0) | 5 (5) | 7 (7) | 2 (2) | 13 (13) |
| nE.coli(%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9,1) | 0 (0) | 2 (18,2) | 1 (9,1) | 1 (9,1) | 4 (36,4) |
| OR (95% KI) für E.coli | | | 3,2 (0,3-34,1) | | 4,2 (0,7-25) | 1,3 (0,1-11,9) | 4,9 (0,4-58,9) | 3,8 (1-14,9) |
| p | 1,000 | 1,000 | 0,345 | 0,345 | 0,143 | 0,579 | 0,271 | 0,064 |

| | Lungenblutung | PFC | pulmonaler Hypertonus | PPHN | (I)RDS | Pneumonie | Pneumothorax |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 111 | 111 | 111 | 111 | 111 | 111 | 110 |
| nGBS(%) | 9 (9) | 7 (7) | 2 (2) | 9 (9) | 26 (26) | 11 (11) | 5 (5) |
| nE.coli(%) | 0 (0) | 1 (9,1) | 0 (0) | 1 (9) | 6 (54,5) | 0 (0) | 0 (0) |
| OR (95% KI) für E.coli | | 1,3 (0,1-11,9) | | 1 (0,1-8,8) | 3,4 (1-12,1) | | |
| p | 0,595 | 0,579 | 1,000 | 1,000 | 0,075 | 0,598 | 1,000 |

| | MOV | septischer Schock | NINS | DIC | Thrombozytopenie |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 111 | 111 | 111 | 111 | 111 |
| nGBS(%) | 1 (1) | 3 (3) | 5 (5) | 2 (2) | 6 (6) |
| nE.coli(%) | 0 (0) | 2 (18,2) | 1 (9,1) | 0 (0) | 0 (0) |
| OR (95% KI) für E.coli | | 7,2 (1,1-48,8) | 1,9 (0,2-17,9) | | |
| p | 1,000 | 0,076 | 0,474 | 1,000 | 1,000 |

| | IAP | klinisch septisch |
|---|---|---|
| n | 108 | 110 |
| nGBS(%) | 24 (24,7) | 80 (80,8) |
| nE.coli(%) | 4 (36,4) | 11 (100) |
| OR (95% KI) für E.coli | 1,8 (0,5-6,7) | |
| p | 0,471 | 0,206 |

### 6.2.3 E.coli Infektionen vs. Infektionen mit anderen Erregern

| | mütterl. Alter (J) | Gestationsalter | Geburtsgewicht (g) | APGAR 1 | APGAR 5 | APGAR 10 | Fieber Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 22 | 25 | 25 | 24 | 24 | 20 | 0 |
| Median E.coli | 28 | 32 | 1836 | 7,5 | 8 | 8 | |
| Median andere | 28 | 35,5 | 2505 | 7 | 8 | 9 | |
| p | 0,895 | 0,188 | 0,547 | 0,952 | 0,180 | 0,314 | |

| | Geschlecht | Zwilling | FG | SGA(<10.P) | PROM | AIS | mütter. Fieber | positive Entzündungs. parameter |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| nE.coli(%) | 6 (54,5) | 2 (18,2) | 8 (72,7) | 0 (0) | 5 (45,5) | 5 (45,5) | 2 (18,2) | 4 (36,4) |
| nAnderel(%) | 10 (71,4) | 0 (0) | 8 (57,1) | 3 (21,4) | 4 (28,6) | 3 (21,4) | 1 (7,1) | 3 (21,4) |
| OR (95%-KI) für E.coli | 2,1 (0,4-10,9) | | 2 (0,4-10,9) | | 2,1 (0,4-10,9) | 3,1 (0,5-17,5) | 2,9 (0,2-36,9) | 2,1 (0,4-12,3) |
| p | 0,434 | 0,183 | 0,677 | 0,230 | 0,434 | 0,389 | 0,565 | 0,656 |

| | Gesamt | Gesamtbeatmungsdauer RG | FG | initiale Beatmung 33-36 SSW | Gesamt | Sauerstoff >21% Tage FG | RG | Sauerstoff max (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 23 | 9 | 14 | 5 | 17 | 12 | 5 | 21 |
| Median E.coli | 8 | 4 | 8,5 | 8,5 | 9 | 8 | 11 | 70 |
| Median andere | 5 | 2,5 | 7 | 6 | 6 | 8 | 2,5 | 40 |
| p | 0,255 | 0,429 | 0,436 | 0,139 | 0,364 | 0,870 | 0,264 | 0,075 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb der ersten 3 Tage)

| | HFO | Surfactant | NO | Immunglobuline | maschinelle Beatmung/CPAP | Katecholamine | | Antibiotikum (T) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | n gesamt | 23 |
| nE.coli(%) | 2 (18,2) | 8 (72,7) | 0 (0) | 2 (18,2) | 10 (90,9) | 6 (54,5) | Median Coli | 10 |
| nAnderel(%) | 1 (7,1) | 7 (50) | 1 (7,1) | 5 (35,7) | 11 (78,6) | 9 (64,3) | Median andere | 10 |
| OR (95%-KI) für E.coli | 2,9 (0,2-36,9) | 2,7 (0,5-14,5) | | 0,4 (0,1-2,6) | 2,7 (0,2-30,7) | 0,7 (0,1-3,3) | p | 0,609 |
| p | 0,565 | 0,414 | 1,000 | 0,407 | 0,604 | 0,697 | | |

| | CRP mg/L 1.LT | CRP mg/L 2.LT | CRP mg/L 3.LT | Leukozyten 1.LT | Leukozyten 2.LT | Leukozyten 3.LT |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n gesamt | 5 | 13 | 6 | 11 | 10 | 6 |
| Median E.coli | 50,2 | 17,5 | 12,85 | 2400 | 17250 | 14200 |
| Median andere | 44 | 16 | 52 | 13800 | 15050 | 61000 |
| p | 0,564 | 1,000 | 0,165 | 0,153 | 1,000 | 0,050 |

| | IT-Ratio 1.LT | IT-Ratio 2.LT | IT-Ratio 3.LT |
|---|---|---|---|
| n gesamt | 9 | 7 | 4 |
| Median E.coli | 0,37 | 0,21 | 0,145 |
| Median andere | 0,225 | 0,16 | 0,415 |
| p | 0,437 | 0,439 | 0,121 |

| | Hypothermie | Fieber | Tachypnoe >60/min | Tachykardie >180/min | Bradykardie <100/min | Apnoen | Kreislauf-hypotonie | Meningitis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 25 | 25 | 12 | 21 | 21 | 25 | 25 | 25 |
| nE.coli(%) | 2 (18,2) | 0 (0) | 5 (83,3) | 1 (11,1) | 1 (11,1) | 3 (27,3) | 6 (54,5) | 0 (0) |
| nAndere(%) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (50) | 0 (0) | 2 (16,7) | 6 (42,9) | 9 (64,3) | 0 (0) |
| OR (95% KI) für E.coli | | | 3,1 (0,5-17,5) | #DIV/0! | 0,6 (0-7,6) | 0,5 (0,1-2,7) | 0,7 (0,1-3,3) | |
| p | 0,183 | | 0,545 | 0,429 | 1,000 | 0,677 | 0,697 | |

| | Aufenthaltsdauer | | |
|---|---|---|---|
| | Gesamt | FG | RG |
| n gesamt | 22 | 13 | 9 |
| Median E.coli | 22 | 41 | 17 |
| Median andere | 24 | 27 | 12,5 |
| p | 0,482 | 0,886 | 0,294 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb ersten 3 Tage)

| | Mortalität |
|---|---|
| n | 25 |
| nE.coli(%) | 2 (18,2) |
| nothers(%) | 1 (7,1) |
| OR für E.coli | 2,9 (0,2-36,9) |
| p | 0,565 |

| | Krampfanfall | PVL | HIE | Parenchymblutung | SEB | IVH | Plexusblutung | I/PVH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| nE.coli(%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9,1) | 0 (0) | 2 (18,2) | 1 (9,1) | 1 (9,1) | 4 (36,4) |
| nAndere(%) | 3 (21,4) | 2 (14,3) | 1 (7,1) | 1 (7,1) | 2 (14,3) | 2 (14,3) | 1 (7,1) | 5 (35,7) |
| OR (95% KI) für E.coli | | | 1,3 (0,1-23,4) | | 1,3 (0,2-11,4) | 0,6 (0-7,6) | 1,3 (0,1-23,4) | 1 (0,2-5,3) |
| p | 0,230 | 0,487 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

| | Lungenblutung | PFC | pulmonaler Hypertonus | PPHN | (I)RDS | Pneumonie | Pneumothorax |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 24 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 24 |
| nE.coli(%) | 0 (0) | 1 (9,1) | 0 (0) | 1 (9) | 6 (54,5) | 0 (0) | 0 (0) |
| nAndere(%) | 1 (7,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (42,9) | 2 (14,3) | 0 (0) |
| OR (95% KI) für E.coli | | | | | 1,6 (0,3-7,8) | | |
| p | 1,000 | 0,440 | | 0,440 | 0,695 | 0,487 | |

| | MOV | septischer Schock | NINS | DIC | Thrombozytopenie |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| nE.coli(%) | 0 (0) | 2 (18,2) | 1 (9,1) | 0 (0) | 0 (0) |
| nAndere(%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7,1) | 0 (0) | 2 (14,3) |
| OR (95% KI) für E.coli | | | 1,3 (0,1-23,4) | | |
| p | | 0,183 | 1,000 | | 0,487 |

| | IAP | klinisch septisch |
|---|---|---|
| n | 25 | 25 |
| nE.coli(%) | 4 (36,4) | 11 (100) |
| nAndere(%) | 0 (0) | 13 (92,9) |
| OR (95% KI) für E.coli | | |
| p | 0,026 | 1,000 |

### 6.2.4 GBS Infektionen vs. non-GBS Infektionen

| | mütterl. Alter (J) | Gestationsalter | Geburtsgewicht (g) | APGAR 1 | APGAR 5 | APGAR 10 | Fieber Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n Gesamt | 114 | 125 | 125 | 122 | 122 | 101 | 11 |
| Median GBS | 28 | 38 | 3095 | 8 | 9 | 10 | 38,6 |
| Median non-GBS | 28 | 35 | 2240 | 7 | 8 | 9 | |
| p | 0,994 | 0,035 | 0,022 | 0,142 | 0,034 | 0,057 | |

| | Geschlecht | Zwilling | FG | SGA(<10.P) | PROM | AIS | mütter. Fieber | positive Entzündungs. parameter |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 125 | 125 | 124 | 124 | 124 | 124 |
| nGBS(%) | 57 (57) | 3 (3) | 42 (42) | 11 (11) | 32 (32,7) | 17 (17,5) | 2 (2,1) | 16 (16,5) |
| n non-GBS(%) | 16 (64) | 2(8) | 16(64) | 3 (12) | 9(36) | 8 (32) | 3 (12) | 7(28) |
| OR(95% KI) für non-GBS | 1,3 (0,5-3,3) | 2,8 (0,4-17,8) | 2,5 (1-6,1) | 1,1(0,3-4,3) | 1,2 (0,5-3) | 2,3 (0,8-6,1) | 6,6 (1-41) | 2 (0,7-5,6) |
| p | 0,651 | 0,261 | 0,072 | 1 | 0,813 | 0,16 | 0,055 | 0,247 |

| | Gesamt | Gesamtbeatmungsdauer RG | FG | initiale Beatmung 33-36 SSW | Gesamt | Sauerstoff >21% Tage FG | RG | Sauerstoff max (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n Gesamt | 117 | 65 | 52 | 29 | 93 | 42 | 51 | 86 |
| Median GBS | 4 | 0,5 | 7 | 6,5 | 2 | 8 | 1 | 50 |
| Median non-GBS | 7 | 3 | 8 | 8 | 8 | 8 | 3 | 40 |
| p | 0,030 | 0,456 | 0,138 | 0,168 | 0,003 | 0,276 | 0,054 | 0,764 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb der ersten 3 Tage)

| | HFO | Surfactant | NO | Immunglobuline | maschinelle Beatmung/CPAP | Katecholamine | | Antibiotikum (T) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 124 | 123 | 123 | 124 | 124 | 124 | n Gesamt | 117 |
| nGBS(%) | 7 (7,1) | 38 (38,8) | 8 (8,2) | 19 (19,2) | 66 (66,7) | 39 (39,4) | Median GBS | 10 |
| n non-GBS(%) | 3 (12) | 15 (60) | 1(4) | 7 (28) | 21(84) | 15 (60) | Median non-GBS | 10 |
| OR(95% KI) für non-GBS | 1,8 (0,4-7,5) | 2,4 (1-5,8) | 0,5 (0,1-3,9) | 1,6 (0,6-4,5) | 2,6 (0,8-8,3) | 2,3 (0,9-5,6) | p | 0,06 |
| p | 0,42 | 0,071 | 0,685 | 0,409 | 0,141 | 0,074 | | |

| | CRP mg/L 1.LT | CRP mg/L 2.LT | CRP mg/L 3.LT | Leukozyten 1.LT | Leukozyten 2.LT | Leukozyten 3.LT |
|---|---|---|---|---|---|---|
| n Gesamt | 40 | 65 | 30 | 59 | 56 | 25 |
| Median GBS | 25 | 30,2 | 22,6 | 13900 | 17400 | 15190 |
| Median non-GBS | 44 | 16 | 22,35 | 13700 | 16200 | 30850 |
| p | 0,135 | 0,171 | 0,568 | 0,514 | 0,494 | 0,227 |

| | IT-Ratio 1.LT | IT-Ratio 2.LT | IT-Ratio 3.LT |
|---|---|---|---|
| n Gesamt | 42 | 40 | 10 |
| Median GBS | 0,23 | 0,24 | 0,325 |
| Median non-GBS | 0,27 | 0,2 | 0,225 |
| p | 0,713 | 0,219 | 0,522 |

| | Hypothermie | Fieber | Tachypnoe >60/min | Tachykardie >180/min | Bradykardie <100/min | Apnoen | Kreislauf-hypotonie | Meningitis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 73 | 104 | 104 | 125 | 124 | 125 |
| nGBS(%) | 0 (0) | 14 (14,1) | 44 (72,1) | 12 (14,5) | 2 (2,4) | 21 (21,4) | 39 (39,4) | 4 (4) |
| n non-GBS(%) | 2 (8) | 0 (0) | 8 (66,7) | 1 (4,8) | 3 (14,3) | 9 (36) | 15 (60) | 0 (0) |
| OR(95% KI) für non-GBS | 21,4 (1-460,4) | 0,1 (0-2) | 0,8 (0,2-2,9) | 0,3 (0-2,4) | 6,8 (1,1-43,4) | 2,1 (0,8-5,5) | 2,3 (0,9-5,6) | |
| p | 0,039 | 0,07 | 0,734 | 0,458 | 0,055 | 0,124 | 0,074 | 0,583 |

| | Aufenthaltsdauer | | |
|---|---|---|---|
| | Gesamt | FG | RG |
| n Gesamt | 118 | 52 | 66 |
| Median GBS | 15 | 29 | 11 |
| Median non-GBS | 23 | 31 | 15 |
| p | 0,023 | 0,320 | 0,281 |

(Ausschluss Mortalität innerhalb ersten 3 Tage)

| | Mortalität |
|---|---|
| n | 125 |
| nGBS(%) | 4 (4) |
| n non-GBS(%) | 2 (8) |
| OR(95% KI) für non-GBS | 2,1 (0,4-12,1) |
| p | 0,345 |

| | Krampfanfall | PVL | HIE | Parenchymblutung | SEB | IVH | Plexusblutung | I/PVH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| nGBS(%) | 4 (4) | 1 (1) | 3 (3) | 0 (0) | 5 (5) | 7 (7) | 2 (2) | 13 (13) |
| n non-GBS(%) | 3 (12) | 2 (8) | 2 (8) | 1 (4) | 4 (16) | 3 (12) | 2 (8) | 9 (36) |
| OR(95% KI) für non-GBS | 3,3 (0,7-15,7) | 8,6 (0,7-99) | 2,8 (0,4-17,8) | | 3,6 (0,9-14,6) | 1,8 (0,4-7,6) | 4,3 (0,6-31,9) | 0,2 (0,1-0,7) |
| p | 0,142 | 0,102 | 0,261 | 0,2 | 0,078 | 0,417 | 0,178 | 0,015 |

| | Lungenblutung | PFC | pulmonaler Hypertonus | PPHN | (I)RDS | Pneumonie | Pneumothorax |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| nGBS(%) | 9 (9) | 7 (7) | 2 (2) | 9(9) | 26 (26) | 11 (11) | 5 (5) |
| n non-GBS(%) | 1 (4) | 1 (4) | 0 (0) | 1 (4) | 12 (48) | 2 (8) | 0 (0) |
| OR(95% KI) für non-GBS | 0,4 (0,1-3,5) | 0,6 (0,1-4,7) | | | 2,6 (1,1-6,5) | 0,7 (0,1-3,4) | |
| p | 0,685 | 1 | 1 | 0,685 | 0,050 | 1 | 0,582 |

| | MOV | septischer Schock | NINS | DIC | Thrombozytopenie |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| nGBS(%) | 1 (1) | 3 (3) | 5 (5) | 2 (2) | 6 (6) |
| n non-GBS(%) | 0 (0) | 2 (8) | 2 (8) | 0 (0) | 2 (8) |
| OR(95% KI) für non-GBS | | 2,8 (0,4-17,8) | 1,7 (0,3-9,1) | | 1,4 (0,3-7,2) |
| p | 1 | 0,261 | 0,626 | 1 | 0,66 |

| | IAP | klinisch septisch |
|---|---|---|
| n | 122 | 124 |
| nGBS(%) | 24 (24,7) | 80 (80,8) |
| n non-GBS(%) | 4 (16) | 24 (96) |
| OR(95% KI) für non-GBS | 0,6 (0,2-1,9) | 5,7 (0,7-44,8) |
| p | 0,433 | 0,074 |

# 7 Literaturverzeichnis

(1) Bartmann P. Besonderheiten während der Neugeborenenperiode. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann F, editors. Pädiatrie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 94-105.

(2) WHO | Preterm birth Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/. Accessed 5/5/2013, 2013.

(3) O´Shea P. Congenital and Acquired Systemic Infectious Diseases. In: Stocker J, Dehner L, editors. Pediatric pathology Volume 1. 2nd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 202-204.

(4) van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. Neonatology 2010;97(1):22-28.

(5) Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011 Jan;96(1):F9-F14.

(6) Jiang J, Chiu N, Huang F, Kao H, Hsu C, Hung H, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2004;37(5):301-306.

(7) Speer C. Neonatologie. In: Speer C, Gahr M, editors. Pädiatrie. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2013. p. 182-186.

(8) Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonada YA, editor. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 222-275.

(9) Al-Taiar A, Hammoud MS, Cuiqing L, Lee JK, Lui KM, Nakwan N, et al. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013 May;98(3):F249-55.

(10) Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. Indian J Pediatr 2005 Jan;72(1):23-26.

(11) Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. Pediatr Infect Dis J 2011 Nov;30(11):937-941.

(12) Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. Pediatrics 2000 Jan;105(1):21-26.

(13) Kunze M, Ziegler A, Fluegge K, Hentschel R, Proempeler H, Berner R. Colonization, serotypes and transmission rates of group B streptococci in pregnant

women and their infants born at a single University Center in Germany. J Perinat Med 2011;39(4):417-422.

(14) Gallagher PG BR. Sepsis neonatorum. In: MacMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD,Jones MD, editor. Oski's Pediatrics: Principles & Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 482-492.

(15) Sepsis and Meningitis. In: Marcdante K, Kliegman RM, Behrman RE, editors. Nelson Essentials of Pediatrics. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 256-258.

(16) Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. Clin Perinatol 2010 Jun;37(2):339-354.

(17) Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. Semin Perinatol 2012 Dec;36(6):408-415.

(18) Eigentler A. B-Streptokokken-Screening in der Schwangerschaft. Österreichische Ärztezeitung 2008(21):58-60.

(19) Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition 2010 March;95(2):F99-F103.

(20) Seaward PGR, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Obstet Gynecol 1998;179(3):635-639.

(21) Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med 2002;347(4):233-239.

(22) Adair CE, Kowalsky L, Quon H, Ma D, Stoffman J, McGeer A, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case–control study. Can Med Assoc J 2003;169(3):198-203.

(23) Szymanski, Linda M. Bienstock, Jessica L. Complications of labor and delivery. In: Fortner KB, editor. The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 99-109.

(24) Briese V. Chorioamnionitis. Der Gynäkologe 1999;32(7):507-511.

(25) Morales WJ, Washington SR,3rd, Lazar AJ. The effect of chorioamnionitis on perinatal outcome in preterm gestation. J Perinatol 1987 Spring;7(2):105-110.

(26) Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants≥ 2000 grams at birth: a population-based study. Pediatrics 2000;106(2):256-263.

(27) Rocchetti TT, Marconi C, Rall VLM, Borges VTM, Corrente JE, da Silva MG. Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. Archives of Gynecology & Obstetrics 2011 April;283(4):717-721.

(28) Zusman AS, Baltimore RS, Fonseca SN. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization and related risk factors in a Brazilian population. Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006;10(4):242-246.

(29) Javanmanesh F, Eshraghi N. Prevalence of positive recto-vaginal culture for Group B streptococcus in pregnant women at 35-37 weeks of gestation. Med J Islamic Rep Iran 2013;27(1):7.

(30) Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. Obstet Gynecol 1996 Feb;87(2):188-194.

(31) Nomura ML, Passini Junior R, Oliveira UM, Calil R. Group B streptococcus maternal and neonatal colonization in preterm rupture of membranes and preterm labor. Rev Bras Ginecol Obstet 2009 Aug;31(8):397-403.

(32) Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics 1999;103(6):e77-e77.

(33) Regan J, Chao S, James L. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers. Obstet Gynecol 1981;141(2):184-186.

(34) Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.

(35) Premature Rupture of Membranes. In: Beckmann CRB,Ling FW, Barzansky BM, Herbert WNP,Laube DW, Smith RP, editor. Obstetrics and Gynecology. 6th ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 213-218.

(36) Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. Am J Obstet Gynecol 1990 Jul;163(1 Pt 1):130-137.

(37) England MC, Benjamin A, Abenhaim HA. Increased Risk of Preterm Premature Rupture of Membranes at Early Gestational Ages among Maternal Cigarette Smokers. Am J Perinatol 2013 Jan 17.

(38) Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. Semin Perinatol 1996 Oct;20(5):375-380.

(39) Epstein FH, Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. N Engl J Med 1998;338(10):663-670.

(40) Persson K, Bjerre B, Elfstrom L, Polberger S, Forsgren A. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. Scand J Infect Dis 1986;18(6):525-531.

(41) McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria. Infect Dis Obstet Gynecol 2003;11(4):203-207.

(42) Moller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. Lancet 1984 Jul 14;2(8394):69-70.

(43) Liston TE, Harris RE, Foshee S, Null DM,Jr. Relationship of neonatal pneumonia to maternal urinary and neonatal isolates of group B streptococci. South Med J 1979 Nov;72(11):1410-1412.

(44) Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A, et al. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child 2009 Sep;94(9):674-680.

(45) Wood EG, Dillon HC,Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981 Jul 1;140(5):515-520.

(46) Centelles-Serrano MJ, Perez-Moreno MO, Llovet-Lombarte MI, Cortell-Ortola M, Jardi-Baiges AM, Buj-Gonzalez JI. Effectiveness of systematic investigation for Group B Streptococcus in urine samples to identify colonized pregnant women. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009 Aug-Sep;27(7):394-398.

(47) Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. Am J Epidemiol 1985;121(5):712-719.

(48) Jiang Z, Ye GY. 1:4 Matched Case-Control Study on Influential Factor of Early Onset Neonatal Sepsis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013 Sep;17(18):2460-2466.

(49) Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics 2011 Nov;128(5):e1155-63.

(50) Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. Pediatr Infect Dis J 2005 Jul;24(7):635-639.

(51) Durandy A. Ontogeny of the immune system. Transfusion Medicine and Hemotherapy 2003;30(5):222-227.

(52) Strunk T, Currie A, Richmond P, Simmer K, Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Jan;24(1):25-31.

(53) Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. Front Neurosci 2013 May 21;7:79.

(54) Müller CH, Imhof BA, Holländer GA. Immunreaktionen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, editor. Pathologie. 4th ed. München: Urban & Fischer; 2008. p. 73-116.

(55) Van den Berg J, Westerbeek E, van der Klis F, Berbers G, Van Elburg R. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. Early Hum Dev 2011;87(2):67-72.

(56) Heininger U, Riffelmann M, Leineweber B, Wirsing von Koenig CH. Maternally derived antibodies against Bordetella pertussis antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns. Pediatr Infect Dis J 2009 May;28(5):443-445.

(57) Kallman J, Schollin J, Schalen C, Erlandsson A, Kihlstrom E. Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998 Jan;78(1):F46-50.

(58) Fietta A, Sacchi F, Bersani C, Gialdroni Grassi G, Stronati M, Gancia P, et al. Complement-dependent bactericidal activity for E. coli K12 in serum of preterm newborn infants. Acta Paediatr Scand 1987 Jan;76(1):37-41.

(59) Correa-Rocha R, Pérez A, Lorente R, Ferrando-Martínez S, Leal M, Gurbindo D, et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. Pediatr Res 2012;71(5):590-597.

(60) Schibler KR, Liechty KW, White WL, Christensen RD. Production of granulocyte colony-stimulating factor in vitro by monocytes from preterm and term neonates [see comments]. Blood 1993;82(8):2478-2484.

(61) Nussbaum C, Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. J Reprod Immunol 2011;90(1):74-81.

(62) Currie AJ, Curtis S, Strunk T, Riley K, Liyanage K, Prescott S, et al. Preterm infants have deficient monocyte and lymphocyte cytokine responses to group B streptococcus. Infect Immun 2011;79(4):1588-1596.

(63) Procianoy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, Souza Rugolo LM, Leone CR, de Andrade Lopes JM, et al. Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. J Pediatr 2010 Sep;157(3):434-8, 438.e1.

(64) Perez A, Bellon JM, Gurbindo MD, Munoz-Fernandez MA. Impairment of stimulation ability of very-preterm neonatal monocytes in response to lipopolysaccharide. Hum Immunol 2010 Feb;71(2):151-157.

(65) Wynn JL, Levy O. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. Clin Perinatol 2010;37(2):307.

(66) Clinical consequences of an immature barrier. Seminars in Neonatology: Elsevier; 2000.

(67) Evans N, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. Neonatology 1986;49(2):74-80.

(68) Walker J, Smolders M, Gemen E, Antonius T, Leuvenink J, De Vries E. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. Scand J Immunol 2011;73(1):53-58.

(69) Buckler B, Bell J, Sams R, Cagle W, Bell SA, Allen C, et al. Unnecessary workup of asymptomatic neonates in the era of group B streptococcus prophylaxis. Infect Dis Obstet Gynecol 2010;2010.

(70) Polin RA, Papile L, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012;129(5):1006-1015.

(71) Petanovic M, Zagar Z. The significance of asymptomatic bacteremia for the newborn. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 Sep;80(9):813-817.

(72) Albers WH, Tyler CW, Boxerbaum B. Asymptomatic bacteremia in the newborn infant. J Pediatr 1966 Aug;69(2):193-197.

(73) Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. Pediatr Infect Dis J 2003;22(5):430-434.

(74) Schiano MA, Hauth JC, Gilstrap LC,3rd. Second-stage fetal tachycardia and neonatal infection. Am J Obstet Gynecol 1984 Mar 15;148(6):779-781.

(75) Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, et al. The apgar score and its components in the preterm infant. Pediatrics 1998 Jan;101(1 Pt 1):77-81.

(76) Baker CJ. Group B Streptococcal Infections. In: Stevens DL KE, editor. Streptococcal Infections:clinical aspects, microbiology and molecular pathogenesis New York: Oxford University Press; 2000. p. 222-237.

(77) Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. AMA J Dis Child 1959 May;97(5, Part 1):517-523.

(78) Herzlinger R. Apnea. In: McMillan J, Feigin R, DeAngelis, CD, Jones, MD., editors. Oski´s Pediatrics. Principles & Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 318-320.

(79) Griffin MP, Lake DE, O'Shea TM, Moorman JR. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. Pediatr Res 2007 Feb;61(2):222-227.

(80) Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. J Perinat Med 2012 Sep;40(5):587-590.

(81) Neonatal Sepsis Clinical Presentation Available at: http://emedicine.medscape.com/article/978352-clinical#a0256. Accessed 9/3/2013, 2013.

(82) Lebel M. Meningitis. In: McMillan J, Feigin R, DeAngelis, CD, Jones, MD., editors. Oski´s Pediatrics: Principles & Practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 493-496.

(83) Bacterial and Fungal Intracranial Infections. In: Volpe JJ, editor. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 916-956.

(84) Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. Pediatr Infect Dis J 1990 Mar;9(3):158-160.

(85) Messaritakis J, Anagnostakis D, Laskari H, Katerelos C. Rectal-skin temperature difference in septicaemic newborn infants. Arch Dis Child 1990 Apr;65(4 Spec No):380-382.

(86) Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. Pediatrics 1982 Jan;69(1):40-44.

(87) Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. J Pediatr 1992 Sep;121(3):428-433.

(88) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005 Jan;6(1):2-8.

(89) Hofer N, Muller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. Pediatr Int 2012 Aug;54(4):486-490.

(90) Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Kuint J. Fever in healthy asymptomatic newborns during the first days of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003 Jul;88(4):F312-4.

(91) Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 1993 May 20;328(20):1471-1477.

(92) Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet 1991 Sep 21;338(8769):732-736.

(93) Haverkamp W, Kühnle Y. Schock. In: Haverkamp W, Herth F, Messmann H., editor. Internistische Intensivmedizin. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 21-34.

(94) Herz und Kreislauf. In: Silbernagl S, Lang F, editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 246-249.

(95) Störungen der Herz-Kreislauf Funktion. In: Schulte am Esch J, Bause H,Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C., editor. Duale Reihe Anästhesie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 503-523.

(96) Schumer W. Pathophysiology and treatment of septic shock. Am J Emerg Med 1984 Jan;2(1):74-77.

(97) McCracken Jr GH. Group B streptococci: the new challenge in neonatal infections. J Pediatr 1973;82(4):703-706.

(98) Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000;342(1):15-20.

(99) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2002;347(4):240-247.

(100) Isaacs D, Royle JA. Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B Streptococcus and by other organisms in Australia. Australasian Study Group for Neonatal Infections. Pediatr Infect Dis J 1999 Jun;18(6):524-528.

(101) Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011 May;127(5):817-826.

(102) Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 May;90(3):F220-4.

(103) Pennie R. Early onset neonatal septicaemia in a level II nursery. Med J Malaysia 1994;49(1):17.

(104) Bhutta ZA, Yusuf K. Early-onset neonatal sepsis in Pakistan: a case control study of risk factors in a birth cohort. Am J Perinatol 1997;14(09):577-581.

(105) Sharma P, Kaur P, Aggarwal A. Staphylococcus aureus- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in amritsar, India. J Clin Diagn Res 2013 Jan;7(1):66-69.

(106) Streptococcus Group B Infections Available at: http://emedicine.medscape.com/article/229091-overview#a0104. Accessed 9/9/2013, 2013.

(107) Harrison LH, Elliott JA, Dwyer DM, Libonati JP, Ferrieri P, Billmann L, et al. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: implications for vaccine formulation. J Infect Dis 1998;177(4):998-1002.

(108) Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. Pediatr Infect Dis J 1998 June;17(6):499-503.

(109) Mulholland EK, Ogunlesi OO, Adegbola RA, Weber M, Sam BE, Palmer A, et al. Etiology of serious infections in young Gambian infants. Pediatr Infect Dis J 1999;18(10):S35-S41.

(110) Muhe L, Tilahun M, Lulseged S, Kebede S, Enaro D, Ringertz S, et al. Etiology of pneumonia, sepsis and meningitis in infants younger than three months of age in Ethiopia. Pediatr Infect Dis J 1999;18(10):S56-S61.

(111) Bomela H, Ballot D, Cooper P. Is prophylaxis of early-onset group B streptococcal disease appropriate for South Africa? SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL-CAPE TOWN-MEDICAL ASSOCIATION OF SOUTH AFRICA-2001;91(10):858-860.

(112) Tan KW, Tay L, Lin R, Daniel M, Bhavani S, Lim SH. Group B Streptococcal septicaemia/meningitis in neonates in a Singapore teaching hospital. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology 1998;38(4):418-423.

(113) Daoud AS, Abuekteish F, Obeidat A, el-Nassir Z, al-Rimawi H. The changing face of neonatal septicaemia. Ann Trop Paediatr 1995;15(1):93-96.

(114) Kuruvilla KA, Pillai S, Jesudason M, Jana AK. Bacterial profile of sepsis in a neonatal unit in south India. Indian Pediatr 1998;35(9):851-858.

(115) Gomaa HH, Udo EE, Rajaram U. Neonatal septicemia in Al-Jahra Hospital, Kuwait: etiologic agents and antibiotic sensitivity patterns. Medical Principles and Practice 2001;10(3):145-150.

(116) Kuruvilla KA, Thomas N, Jesudasan MV, Jana AK. Neonatal Group B Streptococcal bacteraemia in India: ten years' experience. Acta Paediatr 1999 Sep;88(9):1031-1032.

(117) Daley AJ, Isaacs D. Ten-year study on the effect of intrapartum antibiotic prophylaxis on early onset group B streptococcal and Escherichia coli neonatal sepsis in Australasia. Pediatr Infect Dis J 2004;23(7):630-634.

(118) Moses LM, Heath P, Wilkinson A, Jeffery H, Isaacs D. Early onset group B streptococcal neonatal infection in Oxford 1985-96. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 1998;79(2):F148-F149.

(119) Gray KJ, Bennett SL, French N, Phiri AJ, Graham SM. Invasive group B streptococcal infection in infants, Malawi. Emerging infectious diseases 2007;13(2):223.

(120) Yow MD, Mason EO, Leeds LJ, Thompson PK, Clark DJ, Gardner SE. Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. JAMA: the journal of the American Medical Association 1979;241(12):1245-1247.

(121) Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 1986;314(26):1665-1669.

(122) Centers for Disease Control and Prevention (USA). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR Recomm Rep 1996;45(RR7):1-24.

(123) Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2012;97(4):F291-F294.

(124) Schrag SJ, Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. Pediatr Infect Dis J 2006;25(10):939-940.

(125) Lim DV, Morales W, Walsh A, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. J Clin Microbiol 1986;23(3):489-492.

(126) Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. The Lancet infectious diseases 2003;3(4):201-213.

(127) Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. Obstet Gynecol 1998;179(4):879-883.

(128) Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH, Britt LB, Martin JN, Perry KG. Neonatal sepsis and death caused by resistant Escherichia coli: Possible consequences of extended maternal ampicillin administration. Obstet Gynecol 1999;180(6):1345-1348.

(129) Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. Obstet Gynecol 1999;181(4):816-821.

(130) Gram Stain. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/2093371-overview#showall. Accessed 9/27/2013, 2013.

(131) Robbins JB, McCracken GH,Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. N Engl J Med 1974 May 30;290(22):1216-1220.

(132) McCracken GH,Jr, Sarff LD, Glode MP, Mize SG, Schiffer MS, Robbins JB, et al. Relation between Escherichia coli K1 capsular polysaccharide antigen and clinical outcome in neonatal meningitis. Lancet 1974 Aug 3;2(7875):246-250.

(133) McCracken G, Sarff L. Current status and therapy of neonatal E. coli meningitis. Hosp Pract 1974;9(10):57-64.

(134) Mulder CJ, van Alphen L, Zanen HC. Neonatal meningitis caused by Escherichia coli in The Netherlands. J Infect Dis 1984 Dec;150(6):935-940.

(135) Jones B, Peake K, Morris AJ, McCowan LM, Battin MR. Escherichia coli: a growing problem in early onset neonatal sepsis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004 Dec;44(6):558-561.

(136) Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2008 Apr;121(4):689-696.

(137) Alarcon A, Pena P, Salas S, Sancha M, Omenaca F. Neonatal early onset Escherichia coli sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. Pediatr Infect Dis J 2004;23(4):295-299.

(138) Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A, et al. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. Pediatrics 2002 Oct;110(4):690-695.

(139) Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. Pediatrics 2010;125(5):e1031-e1038.

(140) Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset Escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. Pediatrics 2006;118(2):570-576.

(141) Haemophilus Influenzae Infections Available at: http://emedicine.medscape.com/article/218271-overview. Accessed 9/11/2013, 2013.

(142) Haemophilus Influenzae Infections Clinical Presentation Available at: http://emedicine.medscape.com/article/218271-clinical. Accessed 9/11/2013,2013.

(143) Mendoza JC, Roberts JL. Early-onset Hemophilus influenzae sepsis in the neonate. J Perinatol 1991 Jun;11(2):126-129.

(144) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1996;129(1):72-80.

(145) Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. Am J Perinatol 2013 Feb;30(2):131-141.

(146) Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. J Pediatr 1996 Aug;129(2):275-278.

(147) Neal PR, Kleiman MB, Reynolds JK, Allen SD, Lemons JA, Yu PL. Volume of blood submitted for culture from neonates. J Clin Microbiol 1986 Sep;24(3):353-356.

(148) Zemlin M, Berger A, Pollak A, Buhrer C. Immunologie und Infektiologie. In: Jorch G, Hubler A, editors. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 527-535.

(149) May M, Daley AJ, Donath S, Isaacs D, Australasian Study Group for Neonatal Infections. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 Jul;90(4):F324-7.

(150) Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPhee AJ, Minutillo C, Tudehope DI. Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. Med J Aust 1995 Feb 20;162(4):198-201.

(151) Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? Pediatrics 2006 Apr;117(4):1094-1100.

(152) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. Pediatrics 2004 May;113(5):1181-1186.

(153) Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. J Pediatr 1979 Apr;94(4):635-638.

(154) Vasan U, Lim DM, Greenstein RM, Raye JR. Origin of gastric aspirate polymorphonuclear leukocytes in infants born after prolonged rupture of membranes. J Pediatr 1977 Jul;91(1):69-72.

(155) Mims LC, Medawar MS, Perkins JR, Grubb WR. Predicting neonatal infections by evaluation of the gastric aspirate: a study in two hundred and seven patients. Am J Obstet Gynecol 1972 Sep 15;114(2):232-238.

(156) Choi Y, Saha SK, Ahmed AS, Law PA, Chowdhury MA, Islam M, et al. Routine skin cultures in predicting sepsis pathogens among hospitalized preterm neonates in Bangladesh. Neonatology 2008;94(2):123-131.

(157) Evans ME, Schaffner W, Federspiel CF, Cotton RB, McKee KT,Jr, Stratton CW. Sensitivity, specificity, and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit. JAMA 1988 Jan 8;259(2):248-252.

(158) Mauch H, Stetzelberg H, Roth A. Klinisch-mikrobiologische Labordiagnostik. In: Adam D, Doerr H, Link H, Lode H, editors. Die Infektiologie. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2004. p. 53-74.

(159) Laforgia N, Coppola B, Carbone R, Grassi A, Mautone A, Iolascon A. Rapid detection of neonatal sepsis using polymerase chain reaction. Acta Paediatrica 1997;86(10):1097-1099.

(160) McCabe KM, Khan G, Zhang YH, Mason EO, McCabe ER. Amplification of bacterial DNA using highly conserved sequences: automated analysis and potential for molecular triage of sepsis. Pediatrics 1995 Feb;95(2):165-169.

(161) DeCamp LR, Dempsey AF, Tarini BA. Neonatal sepsis: looking beyond the blood culture: evaluation of a study of universal primer polymerase chain reaction for identification of neonatal sepsis. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163(1):12.

(162) Mishra U, Jacobs S, Doyle L, Garland S. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2006;91(3):F208-F212.

(163) Dutta S, Narang A, Chakraborty A, Ray P. Diagnosis of neonatal sepsis using universal primer polymerase chain reaction before and after starting antibiotic drug therapy. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163(1):6.

(164) Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2011 Oct;128(4):e973-85.

(165) Hammerschlag MR, Klein JO, Herschel M, Chen FC, Fermin R. Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. N Engl J Med 1977 Jun 2;296(22):1268-1269.

(166) Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. Journal of perinatology 2004;24(7):446-453.

(167) Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK,Jr, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 2012 Aug;31(8):799-802.

(168) Christensen RD, Rothstein G. Pitfalls in the interpretation of leukocyte counts of newborn infants. Am J Clin Pathol 1979 Oct;72(4):608-611.

(169) Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr 1979;95(1):89-98.

(170) Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen R. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. Journal of Perinatology 2008;28(4):275-281.

(171) Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. Pediatr Infect Dis 1985 May-Jun;4(3):242-245.

(172) Engle WD, Rosenfeld CR. Neutropenia in high-risk neonates. J Pediatr 1984 Dec;105(6):982-986.

(173) Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. Pediatrics 1994;94(1):76-82.

(174) Lambert R, Baer V, Wiedmeier S, Henry E, Burnett J, Christensen R. Isolated elevated blood neutrophil concentration at altitude does not require NICU admission if appropriate reference ranges are used. Journal of Perinatology 2009;29(12):822-825.

(175) Lloyd BW, Oto A. Normal values for mature and immature neutrophils in very preterm babies. Arch Dis Child 1982 Mar;57(3):233-235.

(176) Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. Pediatr Infect Dis J 1987 May;6(5):443-446.

(177) Nupponen I, Andersson S, Jarvenpaa AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. Pediatrics 2001 Jul;108(1):E12.

(178) Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y, Benitz W, Modler S, Herzenberg LA, et al. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection. J Pediatr 1998 Mar;132(3 Pt 1):445-451.

(179) Fjaertoft G, Hakansson L, Ewald U, Foucard T, Venge P. Neutrophils from term and preterm newborn infants express the high affinity Fcgamma-receptor I (CD64) during bacterial infections. Pediatr Res 1999 Jun;45(6):871-876.

(180) Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 2012 Jul;31(7):777-781.

(181) Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. Pediatrics 2008 Jan;121(1):129-134.

(182) Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? Pediatrics 2003 Jun;111(6 Pt 1):1411-1415.

(183) Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G, et al. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? Pediatr Int 2009 Apr;51(2):206-210.

(184) Weinhold B, Ruther U. Interleukin-6-dependent and -independent regulation of the human C-reactive protein gene. Biochem J 1997 Oct 15;327 ( Pt 2)(Pt 2):425-429.

(185) Philip AG. Response of C-reactive protein in neonatal Group B streptococcal infection. Pediatr Infect Dis 1985 Mar-Apr;4(2):145-148.

(186) Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999 Feb 11;340(6):448-454.

(187) Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics 1998 Oct;102(4):E41.

(188) Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. Clin Chem 2001;47(6):1016-1022.

(189) Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. Clinica Chimica Acta 2011;412(11):1053-1059.

(190) Hofer N, Müller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2011;49(2):297-302.

(191) Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. Semin Fetal Neonatal Med 2013 Feb;18(1):56-64.

(192) Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology 2012;102(1):25-36.

(193) Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. Pediatrics 1993;92(3):431-435.

(194) Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. Pediatrics 1999;104(3):447-453.

(195) Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, Fanos V, Plebani M. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. J Chemother 2007 Oct;19 Suppl 2:35-38.

(196) Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol 2010 Jun;37(2):421-438.

(197) Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994 Dec;79(6):1605-1608.

(198) Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. The Lancet 1998;351(9110):1211-1212.

(199) Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2011 May;37(5):747-762.

(200) Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2003;88(3):F209-F213.

(201) The importance of biomarkers in neonatology. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine: Elsevier; 2012.

(202) Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. Pediatr Infect Dis J 2000;19(9):879-887.

(203) Smulian JC, Vintzileos AM, Lai Y, Santiago J, Shen-Schwarz S, Campbell WA. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 1999;8(3):88-94.

(204) Buck C, Bundschu J, Bartmann P, Pohlandt F, Gallati H. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. Pediatrics 1994;93(1):54-58.

(205) Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest 1989 Oct;84(4):1045-1049.

(206) Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, et al. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 2004 Jul;114(1):1-8.

(207) Kowalik K, Czeszynska MB, Celewicz Z. Evaluation of diagnostic usefulness of the cord blood TNF-alpha levels as a marker of early onset neonatal infection. Ginekol Pol 2003 Jun;74(6):439-445.

(208) Bryan CS, John Jr JF, Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis: relationship to drug resistance. Arch Pediatr Adolesc Med 1985;139(11):1086.

(209) Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. Pediatrics 2006;118(6):2359-2364.

(210) Bégué P, Floret D, Mallet E, Raynaud E, Safran C, Sarlangues J, et al. Pharmacokinetics and clinical evaluation of cefotaxime in children suffering with purulent meningitis. J Antimicrob Chemother 1984;14(suppl B):161-165.

(211) Muller-Pebody B, Johnson A, Heath P, Gilbert R, Henderson K, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2011;96(1):F4-F8.

(212) Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. Pediatrics 2006;117(1):67-74.

(213) Pickering L. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed.: Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

(214) Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. J Pediatr 2011;159(5):720-725.

(215) Cotton CM. Early, prolonged use of postnatal antibiotics increased the risk of necrotising enterocolitis. Archives of disease in childhood-Education & practice edition 2010;95(3):94-94.

(216) Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. J Pediatr 2011;159(3):392-397.

(217) Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009;123(1):58-66.

(218) Cotten CM, Benjamin DK, Smith PB, Stoll BJ, Spitzer AR, Clark RH. Empirical Antibiotic Therapy for Suspected Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics 2012;130(4):e1052-e1053.

(219) WHO | Antimicrobial resistance Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/. Accessed 9/19/2013, 2013.

(220) Ako-Nai K, Adejuyigbe J, Ajayi V, Onipede M. The bacteriology of neonatal septicaemia in Ile-Ife, Nigeria. J Trop Pediatr 1999;45(3):146-151.

(221) Waheed M, Laeeq A, Maqbool S. The etiology of neonatal sepsis and patterns of antibiotic resistance. J Coll Physicians Surg Pak 2003 Aug;13(8):449-452.

(222) Karthikeyan G, Premkumar K. Neonatal sepsis: Staphylococcus aureus as the predominant pathogen. The Indian Journal of Pediatrics 2001;68(8):715-717.

(223) Tallur SS, Kasturi AV, Nadgir SD, Krishna BV. Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli. Indian J Pediatr 2000 Mar;67(3):169-174.

(224) Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. Pediatrics 2001;108(5):1094-1098.

(225) Towers CV, Briggs GG. Antepartum use of antibiotics and early-onset neonatal sepsis: the next 4 years. Obstet Gynecol 2002;187(2):495-500.

(226) Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal early-onset Escherichia coli disease: the effect of intrapartum ampicillin. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152(1):35.

(227) Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clinical infectious diseases 1997;25(3):584-599.

(228) Polin R, Parravicini E, Regan J, Taeusch H. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Taeusch H, Ballard R, Gleason C, editors. Avery´s Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: Elselvier Saunders; 2005. p. 551-577.

(229) Roos R. Vorwiegend perinatal und postnatal erworbene Infektionen. In: Lentze M, Schaub J, Schulte F, Spranger J, editors. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 496-509.

(230) Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jul 2;7:CD001239.

(231) Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. Cochrane Database Syst Rev 2003;3.

(232) Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. Curr Opin Infect Dis 2006;19(3):290-297.

(233) Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. Am J Perinatol 2009 Jun;26(6):419-424.

(234) Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. Pediatrics 2010 Apr;125(4):e736-40.

(235) Hristeva L, Booy R, Bowler I, Wilkinson AR. Prospective surveillance of neonatal meningitis. Arch Dis Child 1993;69(1 Spec No):14-18.

(236) Daoud AS, al-Sheyyab M, Abu-Ekteish F, Obeidat A, Ali AA, el-Shanti H. Neonatal meningitis in northern Jordan. J Trop Pediatr 1996 Oct;42(5):267-270.

(237) Ben Hamouda H, Ben Haj Khalifa A, Hamza MA, Ayadi A, Soua H, Khedher M, et al. Clinical outcome and prognosis of neonatal bacterial meningitis. Arch Pediatr 2013 Sep;20(9):938-944.

(238) Unhanand M, Mustafa MM, McCracken Jr GH, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. J Pediatr 1993;122(1):15-21.

(239) Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA: the journal of the American Medical Association 2008;299(17):2056-2065.

(240) Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. Acta Paediatr 2003;92(2):243-245.

(241) Reyna-Figueroa J, Yuri-Toala E, Ortiz-Ibarra FJ, Rodriguez-Ramirez E, Limon-Rojas AE. Disparity in the criteria for including patients with neonatal sepsis in scientific medical studies. Are we swimming in a sea without limits? An Pediatr (Barc) 2006 Dec;65(6):536-540.

(242) Kuhn P, Dheu C, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. Paediatr Perinat Epidemiol 2010 Sep;24(5):479-487.

(243) Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. Pediatr Neonatol 2009 Jun;50(3):88-95.

(244) Ben Hamida Nouaili E, Harouni M, Chaouachi S, Sfar R, Marrakchi Z. Early-onset neonatal bacterial infections: a retrospective series of 144 cases. Tunis Med 2008 Feb;86(2):136-139.

(245) Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK,Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early Hum Dev 2012 May;88 Suppl 2:S69-74.

(246) Lin CY, Hsu CH, Huang FY, Chang JH, Hung HY, Kao HA, et al. The changing face of early-onset neonatal sepsis after the implementation of a maternal group B Streptococcus screening and intrapartum prophylaxis policy--a study in one medical center. Pediatr Neonatol 2011 Apr;52(2):78-84.

(247) Al-Taiar A, Hammoud MS, Thalib L, Isaacs D. Pattern and etiology of culture-proven early-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. Int J Infect Dis 2011 Sep;15(9):e631-4.

(248) Ho MY, Wu CT, Ku YT, Huang FY, Peng CC. Group B Streptococcal infection in neonates: an 11-year review. Acta Paediatr Taiwan 1999 Mar-Apr;40(2):83-86.

(249) Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. BMJ: British Medical Journal 2002;325(7359):308.

(250) Elvedi-Gasparovic V, Peter B. Maternal group B streptococcus infection, neonatal outcome and the role of preventive strategies. Coll Antropol 2008 Mar;32(1):147-151.

(251) Tsai CH, Chen YY, Wang KG, Chen CY, Chen CP. Characteristics of early-onset neonatal sepsis caused by Escherichia coli. Taiwan J Obstet Gynecol 2012 Mar;51(1):26-30.

(252) Andreu A, Ortega E, Planes AM, Salcedo S. Evolution of perinatal Escherichia coli disease in the era of group B Streptococcus prophylaxis. Med Clin (Barc) 2001 Nov 3;117(14):521-524.

(253) Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. Pediatr Infect Dis J 2011 Mar;30(3):212-217.

(254) Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Ciccia M, et al. Group B streptococcal infections in a northern region of Italy. Pediatrics 2007;120(3):e487-e493.

(255) Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD,Jr, Cushion N, Eid WM, Sanchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. Pediatrics 2003 Mar;111(3):541-547.

(256) Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. Pediatrics 2006 Jun;117(6):e1139-45.

(257) Yossuck P, Preedisripipat K. Neonatal group B streptococcal infection: incidence and clinical manifestation in Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai 2002 Aug;85 Suppl 2:S479-87.

(258) Herting E, Jarstrand C, Rasool O, Curstedt T, Sun B, Robertson B. Experimental Neonatal Group B Streptococcal Pneumonia: Effect of a Modified Porcine Surfactant on Bacterial Proliferation in Ventilated Near-Term Rabbits. Pediatr Res 1994;36(6):784-791.

(259) Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. Pediatrics 2000 Nov;106(5):957-64; discussion 1135.

(260) van Kaam AH, Lutter R, Lachmann RA, Haitsma JJ, Herting E, Snoek M, et al. Effect of ventilation strategy and surfactant on inflammation in experimental pneumonia. Eur Respir J 2005 Jul;26(1):112-117.

(261) Rauprich P, Möller O, Walter G, Herting E, Robertson B. Influence of modified natural or synthetic surfactant preparations on growth of bacteria causing infections in the neonatal period. Clin Diagn Lab Immunol 2000;7(5):817-822.

(262) Kharasch VS, Sweeney TD, Fredberg J, Lehr J, Damokosh AI, Avery ME, et al. Pulmonary surfactant as a vehicle for intratracheal delivery of technetium sulfur colloid and pentamidine in hamster lungs. Am Rev Respir Dis 1991 Oct;144(4):909-913.

(263) Veen A, Gommers D, Mouton JW, Kluytmans JA, Krijt EJ, Lachmann B. Exogenous pulmonary surfactant as a drug delivering agent: influence of antibiotics on surfactant activity. Br J Pharmacol 1996;118(3):593-598.

(264) Veen Av, Mouton JW, Gommers D, Lachmann B. Pulmonary surfactant as vehicle for intratracheally instilled tobramycin in mice infected with Klebsiella pneumoniae. Br J Pharmacol 1996;119(6):1145-1148.

(265) Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. Pediatrics 2003;111(5):e590-e595.

(266) Resch B, Neubauer K, Hofer N, Resch E, Maurer U, Haas J, et al. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. Early Hum Dev 2012 Jan;88(1):27-31.

(267) Faix RG, Donn SM. Association of septic shock caused by early-onset group B streptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm infant. Pediatrics 1985 Sep;76(3):415-419.

(268) Li Z, Xiao Z, Li Z, Zhong Q, Zhang Y, Xu F. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. International journal of clinical and experimental medicine 2013;6(8):693.

(269) Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. MMWR Recomm Rep 2002;51(11):1-22.

(270) Moser F. Vorgehen zur Prophylaxe einer Early Onset Sepsis des Neugeborenen durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B (GBS) (hausinterne Vorgehensweise, Univ. Frauenklinik Graz)**.** Dezember 2011.

(271) Abuzahra M. Mutter-Kind-Pass: Ein internationaler Vergleich zu den Untersuchungen an schwangeren Frauen (Wien,28-DSD_33). 2009; Available at: http://eprints.hta.lbg.ac.at/826/1/DSD_33.pdf. Accessed 3/11/2014, 2014.

(272) Neonatal respiratory distress syndrome: MedlinePlus Medical Encyclopedia Available at: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001563.htm. Accessed 12/29/2013, 2013.

(273) Periventricular Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage Available at: http://emedicine.medscape.com/article/976654-overview#a0199. Accessed 12/29/2013, 2013.

(274) Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. Clin Perinatol 2002 Dec;29(4):745-763.

(275) Lim WH, Lien R, Huang Y, Chiang M, Fu R, Chu S, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. Pediatrics & Neonatology 2012;53(4):228-234.

(276) Mayor-Lynn K, Gonzalez-Quintero VH, O'Sullivan MJ, Hartstein AI, Roger S, Tamayo M. Comparison of early-onset neonatal sepsis caused by Escherichia coli and group B Streptococcus. Am J Obstet Gynecol 2005 May;192(5):1437-1439.

(277) Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. Vaccine 2003 Jul 28;21(24):3468-3472.

(278) Yang HH, Madoff LC, Guttormsen HK, Liu YD, Paoletti LC. Recombinant group B streptococcus Beta C protein and a variant with the deletion of its immunoglobulin A-binding site are protective mouse maternal vaccines and effective carriers in conjugate vaccines. Infect Immun 2007 Jul;75(7):3455-3461.